

**WO9818794**

**Title:**  
**NOVEL HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES  
THEREOF**

**Abstract:**

**Heterocyclic amide compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; medicinal compositions thereof; and medicinal uses of the same wherein each symbol is as defined in the specification. These compounds and pharmacologically acceptable salts thereof have excellent effects of inhibiting chymases on mammals including human being and can be administered orally or parenterally. Thus, they are useful as chymase inhibitors in preventing and treating various diseases caused by chymases typified by those caused by angiotensin II.**





PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

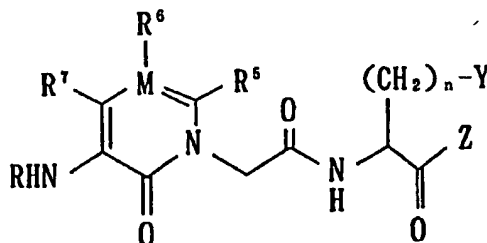
(51) 国際特許分類6 C07D 413/12, 417/12, 498/04, 239/47, C07K 5/04, A61K 31/505		A1	(11) 国際公開番号 WO98/18794
			(43) 国際公開日 1998年5月7日(07.05.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03839		(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)	
(22) 国際出願日 1997年10月22日(22.10.97)			
(30) 優先権データ 特願平8/284471 1996年10月25日(25.10.96) JP 特願平9/194106 1997年7月18日(18.07.97) JP		(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ミドリ十字 (THE GREEN CROSS CORPORATION)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区今橋一丁目3番3号 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 赤星文彦(AKAHOSHI, Fumihiko)[JP/JP] 足森厚之(ASHIMORI, Atsuyuki)[JP/JP] 芳村琢也(YOSHIMURA, Takuya)[JP/JP] 江田昌弘(EDA, Masahiro)[JP/JP] 坂下 弘(SAKASHITA, Hiroshi)[JP/JP] 中島政英(NAKAJIMA, Masahide)[JP/JP] 今田光昭(IMADA, Teruaki)[JP/JP] 〒573 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社 ミドリ十字 中央研究所内 Osaka, (JP)			

(54)Title: NOVEL HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES THEREOF

(54)発明の名称 新規な複素環式アミド化合物およびその医薬用途

(57) Abstract

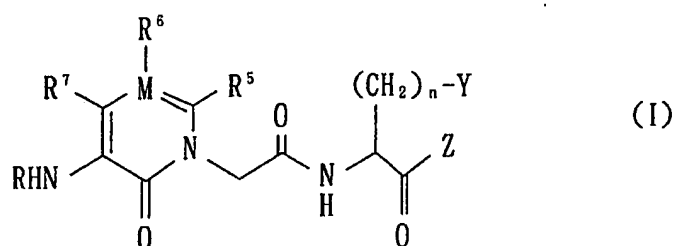
Heterocyclic amide compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; medicinal compositions thereof; and medicinal uses of the same wherein each symbol is as defined in the specification. These compounds and pharmacologically acceptable salts thereof have excellent effects of inhibiting chymases on mammals including human being and can be administered orally or parenterally. Thus, they are useful as chymase inhibitors in preventing and treating various diseases caused by chymases typified by those caused by angiotensin II.



(I)



## 式 (I)



〔式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。〕

で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途である。

本発明の複素環式アミド化合物およびその薬理的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し、優れたキマーゼ群の阻害作用を有し、経口および非経口投与が可能である。したがって、キマーゼ阻害剤として有用であり、アンジオテンシンIIに起因する各種疾患をはじめとするキマーゼに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CA	カナダ	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ共和国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CH	スイス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CI	コートジボアール	KR	韓国	PT	ポルトガル		
CN	中国	KZ	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	LC	セントルシア	RU	ロシア		
CY	キプロス	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LK	スリランカ	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LR	リベリア	SK	スロヴァキア		
DK	デンマーク	LS	レソト	SI	スロベニア		
EE	エストニア			SL	シエラレオネ		
ES	スペイン						



## 明細書

### 新規な複素環式アミド化合物およびその医薬用途

#### 技術分野

本発明は、新規な複素環式アミド化合物およびその薬理学上許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関する。特に薬理学上、診断上、また疾病の予防・治療において有用なピリドンおよびピリミドンアセトアミド誘導体およびその薬理学上許容されうる塩に関する。また本発明は、上記複素環式アミド化合物の合成に必要な中間体に関する。

#### 背景技術

アンジオテンシンIIは、血管を強く収縮させることによる血圧上昇や、副腎皮質からナトリウム貯留作用を有するアルドステロンの分泌を刺激する等の生理活性を有し、高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性および非糖尿病性腎疾患、PTCA（経皮的経管的冠動脈形成術）後の血管再狭窄等の疾患の原因物質または危険因子と考えられている。

このアンジオテンシンIIは、生体内に存在するアミノ酸10個からなるペプチドであるアンジオテンシンIからアミノ酸2残基が切断されて生成すること、また、当該切断にはアンジオテンシン変換酵素（ACE）が関与していることが知られており、ACE阻害剤は、上記疾患の予防・治療剤として数多く開発されている。

ところで、近年、セリンプロテアーゼのサブファミリーの一つである、ヒト心臓キマーゼ、ヒト肥満細胞キマーゼおよびヒト皮膚キマーゼを含むキマーゼ群の作用が注目されている。

キマーゼは、上記のアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換において、ACEに基づかないアンジオテンシンIIの生成過程に関与することが明らかにされている（Okunishiら、Jpn. J. Pharmacol. 1993, 62, p207 等）他、細胞外マトリックス、サイトカイン、サブスタンスP、VIP（バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド）、アポ蛋白B等の多くの生理活性物質を基質とすることが知られ、さらにコラゲナーゼ等の他のプロテアーゼの活性化にかか



わることも明らかになってきている (Miyazakiら、医学のあゆみ 1995, 172, p5 59)。

従って、キマーゼの阻害剤は、ACE非依存性のアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより、アンジオテンシンII作用の阻害剤として期待される他、キマーゼに起因する各種疾患の予防・治療剤としても期待され、これらの考えに基づくキマーゼ阻害剤に関する特許出願も既になされている (W093/25574)。

ところで、PFIZER Inc. の出願した上記特許W093/25574には、ヒト心臓キマーゼを含むキマーゼ群の阻害剤である一連のペプチド性化合物が開示されている。しかし、それら化合物はペプチド性であるがゆえに経口吸収性等の点でまだ不十分であり、また、薬理試験結果は全く示されていない。

一方、ZENECA Inc. の出願した特許 (特開平5-286946号公報、特開平6-56785号公報、W093/21210) および J. Med. Chem. 1994, 37, p1259、J. Med. Chem. 1994, 37, p3090、J. Med. Chem. 1994, 37, p3303、J. Med. Chem. 1994, 37, p3313、J. Med. Chem. 1995, 38, p98、J. Med. Chem. 1995, 38, p212等には、ヒト白血球エラスターゼ阻害剤である複素環式化合物が開示または報告されており、それら化合物はヒト白血球エラスターゼを選択的に阻害することが知られている。

また、ICI Americans Inc. (現ZENECA Inc.) の出願した特許 (特開昭64-45395号公報) および J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, p1854、J. Med. Chem. 1995, 38, p76、J. Med. Chem. 1995, 38, p3972 等には、複素環を有するペプチド性化合物が開示または報告されており、それら化合物もヒト白血球エラスターゼを選択的に阻害することが知られている。

本発明の目的は、優れたキマーゼ阻害活性を有する新規な化合物、その医薬組成物、およびキマーゼ阻害剤を提供することである。

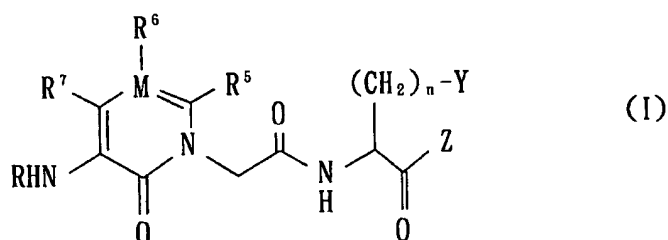
#### 発明の開示

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、ZENECA Inc. 等の開示した化合物の構造の一部を修飾または変換することで、ヒト白血球エラスター



ゼ等の他の酵素を阻害することなく、ヒト心臓キマーゼを含むキマーゼ群に対して高い選択性を持って阻害し、かつ吸収性、安全性、血中安定性等において優れた特性を有する化合物を見出し、本発明に至った。

即ち、本発明は、式 (I)



〔式中、Rは水素原子、アルキル、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ または $-\text{SO}_2\text{E}$ （上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{1'}$ は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また $-\text{NR}^3\text{R}^4$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、Xは単結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、Wは単結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$ または $-\text{NHCONH}-$ を示し、Eは水酸基またはアミノを示す）を示し、

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立して水素原子またはアルキルを示すか、または $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素原子を示し、

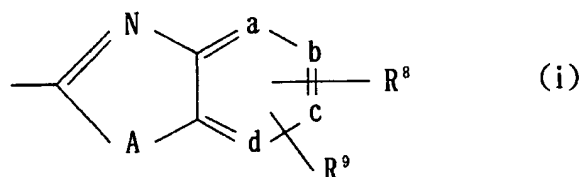
Mは炭素原子または窒素原子を示し、但し、Mが窒素原子である場合は $\text{R}^6$ は存



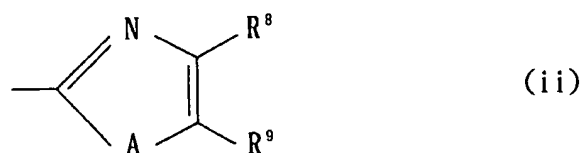
在せず、

Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

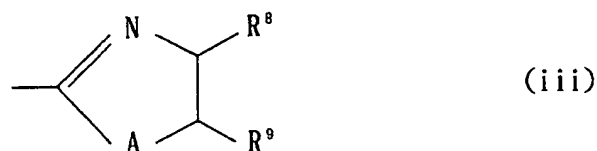
Zは式(i)



式(ii)



または式(iii)



[式中、 $R^8$ 、 $R^9$ は同一または異なってもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{10}R^{10'}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONHSO_2R^{10}$ または $-CONR^{10}R^{10'}$  ( $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ は同一または異なってもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはトリフルオロメチルを示し、また $-NR^{10}R^{10'}$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい)を示し、Aは $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{12}-$  ( $R^{12}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)を示し、a、b、c、



dは全て炭素原子であるか、またはいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示す) で表される基を示し、

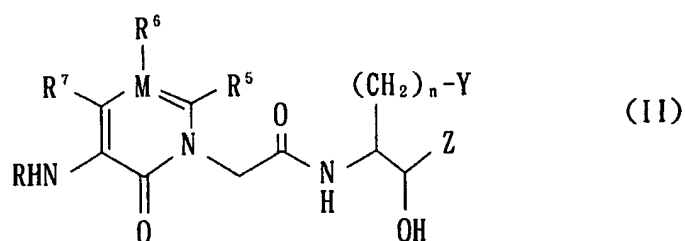
nは0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される複素環式アミド化合物(以下、化合物(I)ともいう)またはその薬理学上許容されうる塩に関する。

また、本発明は、式(I)においてYが置換基を有していてもよいアリールである上記複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩; 式(I)においてZが式(i)で表される基である上記複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩; 式(I)において $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のうち1つが置換基を有していてもよいアリール、残りが水素原子である(但しMが窒素原子の場合は $R^6$ は存在しない)上記複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩に関する。

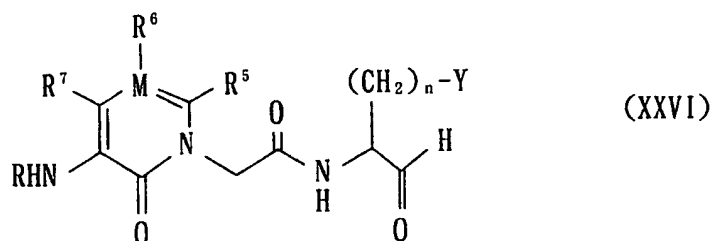
さらに、本発明は、化合物(I)の合成に有用な式(II)



[式中、各記号は前記と同義。]

で表される化合物(以下、化合物(II)ともいう)に関する。また、化合物(I)の合成に有用であり、かつ優れたキマーゼ阻害活性を有する式(XXVI)





〔式中、各記号は前記と同義。〕

で表される化合物（以下、化合物(XXVI)ともいう）またはその薬理学上許容されうる塩に関する。

また、本発明は、化合物（I）、化合物(XXVI)またはその薬理学上許容されうる塩および薬理学上許容されうる担体を含む医薬組成物、およびその医薬用途、特にキマーゼ阻害剤に関する。

本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。

$R$ 、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{12}$ におけるアルキルとは、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチル、エチル、*n*-ブロピル、イソブロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{12}$ 、 $Y$ におけるシクロアルキルとは、好ましくは炭素数3～7で、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{12}$ におけるシクロアルキルアルキルとは、そのシクロアルキル部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばシクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、3-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $Y$ におけるアリールとは、好ましくはフェニル、ナフチル、またはオルト融合した二環式の基で8～10個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えばインデニル等）等が挙げられる。



$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{10}$ 、 $R^{10'}$  におけるアリーールアルキルとは、そのアリーール部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～3 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル等が挙げられる。

$R^5 \sim R^7$  におけるアリーールアルケニルとは、そのアリーール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数 2～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばスチリル、3-フェニル-2-プロペニル、4-フェニル-3-ブテニル、5-フェニル-4-ペンテニル、6-フェニル-5-ヘキセニル、3-(1-ナフチル)-2-プロペニル、4-(2-ナフチル)-3-ブテニル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、Y におけるヘテロアリーールとは、好ましくは炭素原子および 1～4 個のヘテロ原子（酸素原子、硫黄原子または窒素原子）を有する 5～6 員環基、またはそれから誘導される 8～10 個の環原子を有するオルト融合した二環式ヘテロアリーール、特にベンズ誘導体、もしくはプロペニレン、トリメチレンもしくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、ならびにその安定な N-オキシド等が挙げられる。例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾキサジニル等が挙げられる。



$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 、 $R^{10'}$  におけるヘテロアリールアルキルとは、そのヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～3 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば 2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリル)プロピル等が挙げられる。

$R^5 \sim R^7$  におけるヘテロアリールアルケニルとは、そのヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数 2～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば 2-(2-ピリジル)エテニル、3-(2-ピリジル)-2-プロペニル、4-(3-ピリジル)-3-ブテニル、5-(2-ピロリル)-4-ペンテニル、6-(2-チエニル)-5-ヘキセニル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$  で表されるヘテロサイクルとは、炭素原子および 1～4 個のヘテロ原子（酸素原子、硫黄原子または窒素原子）を有する 4～6 員環基で、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、オキシチオモルホリニル、ジオキシチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサシクロヘキシル等が挙げられる。

$-NR^3R^4$ 、 $-NR^{10}R^{10'}$  で表されるヘテロサイクルとは、炭素原子および少なくとも 1 個の窒素原子を有しさらに他のヘテロ原子（酸素原子または硫黄原子）を有していてもよい 4～6 員環基で、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、オキシチオモルホリノ、ジオキシチオモルホリノ等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$  におけるヘテロサイクルアルキルとは、そのヘテロサイクル部は上記（ $R^1$ 、 $R^{1'}$ ）と同様のもの等が挙げられ、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～3 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばアゼチジニルエチル、ピロリジニルプロピル、ピペリジニルメチル、ピペリジノエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルプロピル、モルホリノメチル、チオモルホリニルエチル、オキシチオモルホリニルエチル、ジオキシチオモルホリニルエチル、テトラヒドロピラニ



ルプロピル、ジオキサシクロヘキシルメチル等が挙げられる。

$R^8$ 、 $R^9$  におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

なお、上記置換基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、以下に示す1個以上の置換基によってそれぞれ置換されているもよい。

これら置換基の置換基としては、例えば、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、アリールアルキル、 $-COORa$ 、 $-CH_2COORa$ 、 $-OCH_2COORa$ 、 $-CONRbRc$ 、 $-CH_2CONRbRc$ 、 $-OCH_2CONRbRc$ 、 $-COO(CH_2)_2NReRf$ 、 $-SO_2T^1$ 、 $-CONRdSO_2T^1$ 、 $-NReRf$ 、 $-NRgCHO$ 、 $-NRgCOT^2$ 、 $-NRgCOOT^2$ 、 $-NRhCQNRiRj$ 、 $-NRkSO_2T^3$ 、 $-SO_2NRlRm$ 、 $-SO_2NRnCOT^4$  等が挙げられる。

ここで、上記置換基の置換基において、ハロゲン、アルキル、アリールアルキルは前述と同様のものが挙げられる。アルコキシは、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。アルキルチオは、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。アシルオキシは、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

また、 $Ra \sim Rn$  は、水素原子、アルキル（前述と同様）、アリールアルキル（前述と同様）を示す。なお、 $-NRbRc$ 、 $-NReRf$ 、 $-NRiRj$ 、 $-NRlRm$  は一緒になってヘテロサイクル（前述の $-NR^3R^4$  および $-NR^{10}$



$R^{1'}$  で例示されたものと同様であり、これは上述の置換基により置換されていてもよい)を示してもよく、さらに $-NRe\ Rf$  は $=O$ を有するヘテロサイクル (例えば2-ピロリジノン-1-イル、スクシンイミド、オキサゾリジン-2-オン-3-イル、2-ベンゾキサゾリノン-3-イル、フタルイミド、シス-ヘキサヒドロフタルイミド等)を示すこともできる。 $T^1 \sim T^4$  は、前述の $R^1$  と同様の基を示し、これは上述の置換基により置換されていてもよい。 $Q$  は $=O$ または $=S$ を示す。

化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXVI)は、 $-(CH_2)_n-Y$ 基が結合している不斉炭素原子により、光学活性体およびラセミ体として存在することができるが、当該ラセミ体は自体公知の手法により各光学活性体に分離することができる。また、これらの化合物がさらに付加的な不斉炭素原子を有している場合には、その化合物はジアステレオマー混合物として、もしくは単一のジアステレオマーとして存在することができるが、これらもまた自体公知の手法により各々分離することができる。

化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXVI)は多形(polymorphism)を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができ、さらに、溶媒和物(例えば、ケトン溶媒和物、水和物等)として存在することができる。

従って、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、溶媒和物、およびそれらの任意の混合物等を包含するものである。

化合物(I)、化合物(XXVI)が酸性化合物の場合、その薬理学上許容されうる塩としては、アルカリ金属塩(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩)、アルミニウム塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩(例えば、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、トリエタノールアミン等との塩)等が挙げられる。

化合物(I)、化合物(XXVI)が塩基性化合物の場合、その薬理学上許容されうる塩としては、無機酸付加塩(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等との塩)、有機酸付加塩(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホ



ン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩)、アミノ酸との塩(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩)等が挙げられる。

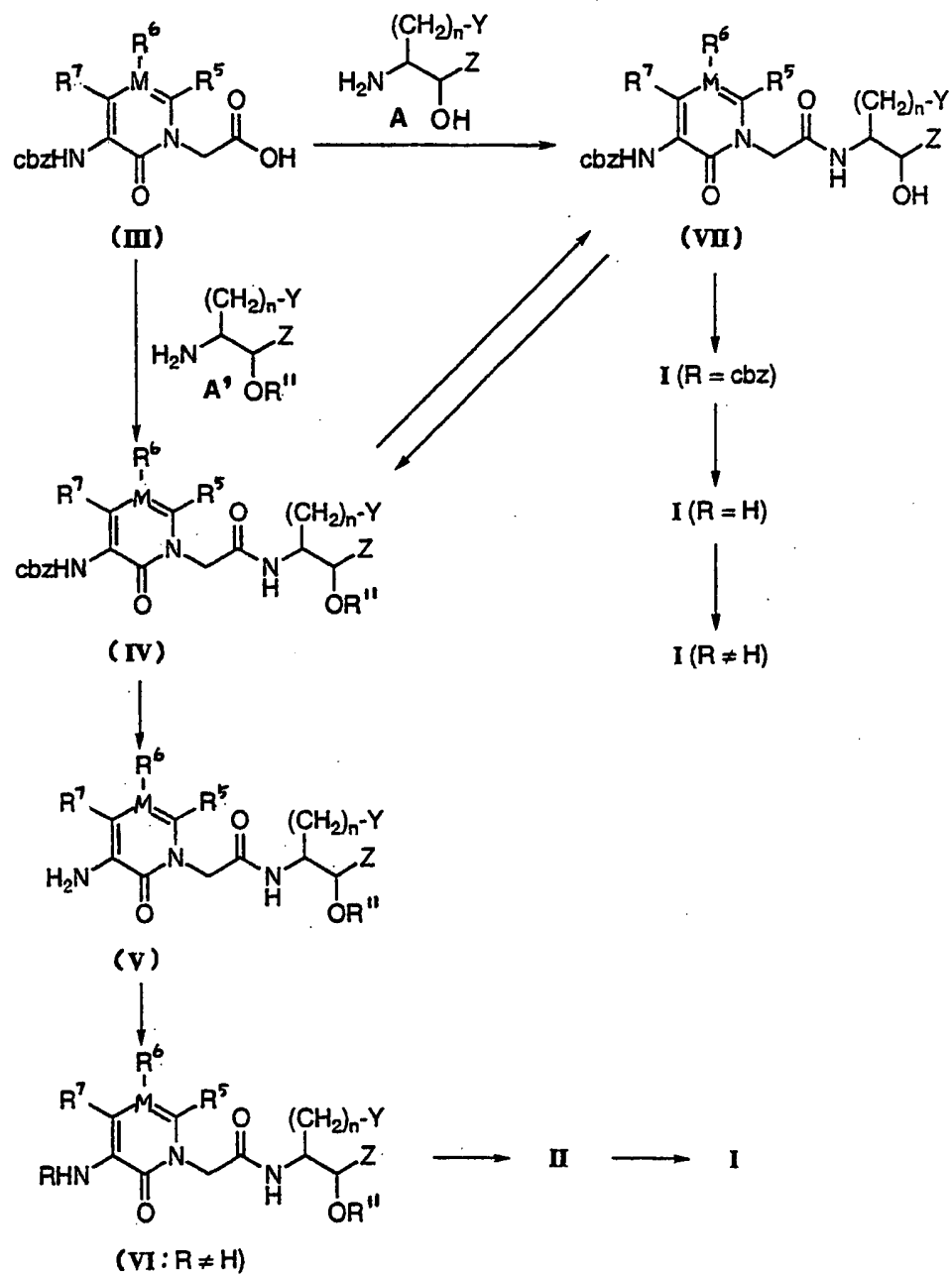
本発明化合物(I)において、好ましい化合物としては、式(I)においてYが置換基を有していてもよいアリールである化合物;式(I)においてZが式(i)である化合物;式(I)において $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のうち1つが置換基を有していてもよいアリール、残りが水素原子である化合物(但しMが窒素原子の場合は $R^6$ は存在しない)等が挙げられる。

さらに好ましい化合物としては、後述する実施例中、実施例2、4、5、8、14、15、17、19、23、26、28、30、31、32、34、36、38、40、45、46、50、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、64、71、72、73、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、93、94の化合物等が挙げられる。

本発明化合物(I)の製造方法を以下のスキームIに示す。



## スキーム I





〔式中、R<sup>11</sup>は水酸基の保護基を、cbz はベンジルオキシカルボニルを示し、他の各記号は前記と同義。〕

なお、R<sup>11</sup>における水酸基の保護基としては、例えばアセチル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。

上記スキーム I に示すように、まず、化合物(III) をアミン A と縮合して化合物(VII) へ導くか、あるいは化合物(III) をアミン A' と縮合して化合物(IV) へ導く。

なお、化合物(III) は文献記載の化合物（特開平6-56785 号公報、特開平5-28 6946号公報、Warnerら J. Med. Chem. 1994, 37, p3090、Damewoodら J. Med. Chem. 1994, 37, p3303、Veale ら J. Med. Chem. 1995, 38, p98、W093/21210等参照）であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。また、アミン A およびアミン A' の調製法は後述する。

この縮合に用いられ、化合物(III) のカルボン酸を活性化する縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) / ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(WSCI) またはその塩酸塩/HOBT、WSCI またはその塩酸塩/4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(BEDQ)、カルボニルジイミダゾール(CDI)/HOBT、ジエチルホスホリルシアナイド等が好適なものとして挙げられる。

当該反応は通常不活性溶媒中で行われ、用いられる不活性溶媒は非プロトン性のものならばいかなるものでもよく、好適なものとして、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。また、当該縮合は通常-30 ~80℃の温度で行われ、好ましくは0 ~25℃で行われる。

このようにして得られた化合物(VII) の水酸基を保護し、化合物(IV) へ変換してもよい。また逆に、化合物(IV) の水酸基の保護基(R<sup>11</sup>) を脱保護し、化合物(VII) としてもよい。



化合物 (IV) におけるベンジルオキシカルボニル基は、例えば水素化分解等の通常の方法で除去でき、化合物 (V) へ変換される。

化合物 (V) における複素環 (ピリドン環またはピリミドン環) 上の炭素原子に結合しているアミノ基を、通常の方法でアシル化またはスルホニル化することにより、R が水素原子以外の置換基である場合の化合物 (VI) を得ることができる。

R が  $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1 \text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2 \text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$  または  $-\text{COCONR}^3 \text{R}^4$  である化合物 (VI) の合成法としては、酸ハライドのような活性化カルボン酸誘導体を使用する方法、カルボン酸とカップリング剤を使用する方法等が挙げられる。

R が  $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONHSO}_2 \text{R}^1$  または  $-\text{CONHCOOR}^2$  である化合物 (VI) を合成する場合、イソシアナートを使用する方法等が挙げられる。また、例えばカルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン (トリクロロメチルクロロホルメート) またはトリホスゲン [ビス (トリクロロメチル) カーボネート] 等を、式  $\text{R}^1 \text{OH}$  で表されるアルコール、式  $\text{R}^1 \text{SH}$  で表されるチオールまたは式  $\text{R}^1 \text{NH}_2$ 、 $(\text{R}^1)_2 \text{NH}$ 、 $\text{R}^1 \text{ONH}_2$  で表されるアミンと、トリエチルアミン等の塩基とともに使用する方法等が挙げられる。

R が  $-\text{CSXR}^1$  である化合物 (VI) を合成する場合、活性化チオカルボン酸誘導体 (例えばチオイルクロライドやジチオイック酸等の低級アルキルエステル等) を使用する方法、チオイック酸とカップリング剤を使用する方法等が挙げられる。また、例えばジメチルトリチオカーボネート等を、式  $\text{R}^1 \text{OH}$  で表されるアルコール、式  $\text{R}^1 \text{SH}$  で表されるチオールまたは式  $\text{R}^1 \text{NH}_2$  で表されるアミンとともに使用する方法等が挙げられる。さらに、X が  $-\text{NH}-$  である化合物 (VI) を合成する場合、イソチオシアナートを使用する方法等も挙げられる。

R が  $-\text{SO}_2 \text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^1 \text{R}^{1'}$  または  $-\text{SO}_2 \text{E}$  である化合物 (VI)



を合成する場合、スルホニル化の好適な方法としては以下に述べる方法等がある。例えば、式  $\text{HO}-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $\text{HO}-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$  もしくは  $\text{HO}-\text{SO}_2\text{E}$  で表されるスルホン酸、またはそれに対応するハロゲン化酸、特に式  $\text{Cl}-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $\text{Cl}-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$  もしくは  $\text{Cl}-\text{SO}_2\text{E}$  で表されるスルホニル（またはスルファモイル）クロリドと、有機塩基（トリエチルアミン、ピリジン等）あるいは無機塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）を、不活性溶媒（ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等）中で使用する方法等がある。

化合物（VI）が、RまたはZにおける各置換基の置換基としてRaが水素原子である  $-\text{COORa}$ （カルボキシ基）を有する場合、例えば、好適に除去される酸保護基を用いて合成された対応のエステル（置換基の置換基としてRaが水素原子でない  $-\text{COORa}$  を有する化合物（VI））を分解することにより、当該化合物が得られる。この分解は、例えば水酸化リチウムもしくは水酸化ナトリウム等を用いた塩基性加水分解、またはベンジルエステルの水素化分解等の、有機化学でよく知られた各種手法のうち任意のものによって行うことができる。

化合物（VI）が、RまたはZにおける各置換基の置換基として  $-\text{COORa}$ 、 $-\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NReRf}$  または  $-\text{CONRdSO}_2\text{T}^1$  を有する場合、例えば、式  $\text{HORa}$ 、 $\text{HNRbRc}$ 、 $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{NReRf}$  または  $\text{HNRdSO}_2\text{T}^1$  で表される化合物（Ra～Rfが水素原子でない場合）と、置換基の置換基としてRaが水素原子である  $-\text{COORa}$ （カルボキシ基）を有する化合物（VI）またはその活性化誘導体を反応させることにより、当該化合物を導くことができる。

化合物（VI）が、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ 、RまたはZにおける各置換基の置換基として  $-\text{OCH}_2\text{COORa}$  または  $-\text{OCH}_2\text{CONRbRc}$  を有する場合、例えば、式  $\text{BrCH}_2\text{COORa}$ 、 $\text{ICH}_2\text{COORa}$ 、 $\text{BrCH}_2\text{CONRbRc}$  または  $\text{ICH}_2\text{CONRbRc}$  で表される化合物（Ra～Rcが水素原子でない場合）と、置換基の置換基として水酸基を有する化合物（VI）を、水素化ナトリウム等の塩基の存在下反応させることにより、当該化合物を導くことができる。



化合物 (VI) が、 $R^5 \sim R^7$ 、 $R$  または  $Z$  における各置換基の置換基として  $-NR_g COT^2$ 、 $-NR_g COOT^2$ 、 $-NR_h CQNR_i R_j$ 、 $-NR_k SO_2 T^3$  またはアシルオキシ基を有する場合、例えば、置換基の置換基として水酸基、または  $-NHR_g$ 、 $-NHR_h$  もしくは  $-NHR_k$  のアミノ基を有する対応の化合物 (VI) を、式  $HOCOT^2$ 、 $HOCOOT^2$ 、 $HOCQNR_i R_j$  または  $HOSO_2 T^3$  等で表される酸の活性化誘導体と反応させることにより、当該化合物が得られる。

化合物 (VI) が、 $R^5 \sim R^7$ 、 $R$  または  $Z$  の中にヘテロアリール-N- オキサイド基を含む場合、 $R^5 \sim R^7$ 、 $R$  または  $Z$  の中にヘテロアリール基を含む対応の化合物 (VI) を、例えばアセトン中のジオキシラン等の通常の酸化剤を用いて酸化することにより、当該化合物が得られる。

なお、ここでは、 $R$  や  $Z$  等における各置換基の置換基の変換等について化合物 (VI) の場合を挙げて説明したが、かかる変換等は化合物 (VI) の場合のみ可能というわけではなく、化学構造中に存在する他の官能基に影響を与えない条件下にある限り、種々の化合物の場合にも可能である（例えば、 $R$  や  $Z$  等における各置換基の置換基がアミノ基や水酸基等である場合は、化合物 (VI) の状態で変換を行うのではなく、化合物 (I) の状態で行うのが好ましい）。

化合物 (V)、化合物 (VI) における水酸基の保護基 ( $R^{11}$ ) を除去することにより、化合物 (II) が得られる。この化合物 (II) は化合物 (I) の合成中間体として有用である。

当該水酸基の保護基の除去は、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオライド等を用いて行うことができ、この際、酢酸等の酸を用いて反応液を緩衝するのが好ましい。

次いで、化合物 (II) の水酸基を酸化して化合物 (I) へ導く。

この酸化の好適な方法としては、例えば、約室温にて、トルエン等の不活性溶媒中、ジクロロ酢酸を触媒として、過剰のジメチルスルホキシドと水溶性カルボジイミドを使用する方法がある。有用な他の方法としては、例えば、アルカリ性



過マンガン酸カリウム水溶液を使用する方法；オキザリルクロライド、ジメチルスルホキシドおよび3級アミンを使用する方法；無水酢酸およびジメチルスルホキシドを使用する方法；ピリジン三酸化イオウ錯体およびジメチルスルホキシドを使用する方法；塩化メチレン中、酸化クロミウム（VI）ピリジン錯体を使用する方法；1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズイオドキシオール-3(1H)-オン等のパーイオジナンのような超原子価ヨウ素試薬をジクロロメタンやジメチルホルムアミド中で使用する方法等がある。

また、化合物(III)とアミンAとの縮合によるか、または化合物(IV)の水酸基の保護基を脱保護することによって得られた化合物(VII)において、その水酸基を上記の方法で酸化することにより、ベンジルオキシカルボニル基で保護されたアミノ基を有する化合物(I)が得られる。

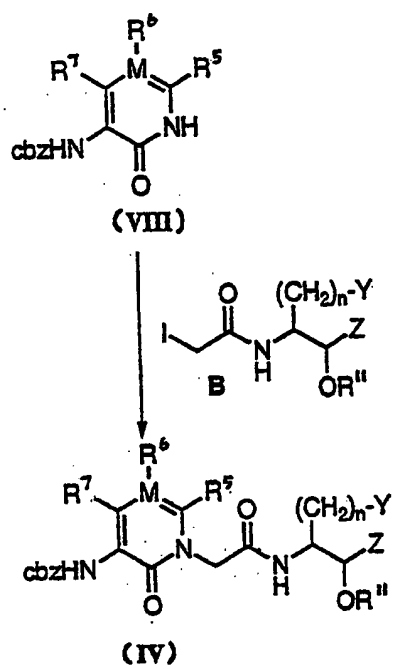
次いで、この化合物のベンジルオキシカルボニル基を穏和な反応条件により除去(脱保護)してRが水素原子である化合物(I)が得られる。例えば、アニソールまたはチオアニソール存在下、トリフルオロメタンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸を作用させる酸分解反応、もしくはパラジウム炭素等を触媒とする水素化分解反応で脱保護が行われる。

さらに、これに上記のアシル化反応等を行うことによっても、Rが水素原子以外である化合物(I)を得ることができる。

スキームIIに、化合物(IV)の別の製造方法を示す。この方法はMが炭素原子の場合にのみ用いられる。



## スキームII





〔式中、各記号は前記と同義。〕

上記スキームIIに示すように、化合物(VIII)〔文献記載の化合物（特開平6-56785号公報、Warnerら J. Med. Chem. 1994, 37, p3090、Damewoodら J. Med. Chem. 1994, 37, p3303参照）であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製される化合物〕と化合物Bとを反応させることによっても、化合物(IV)を得ることができる。なお、化合物Bの調製法は後述する。

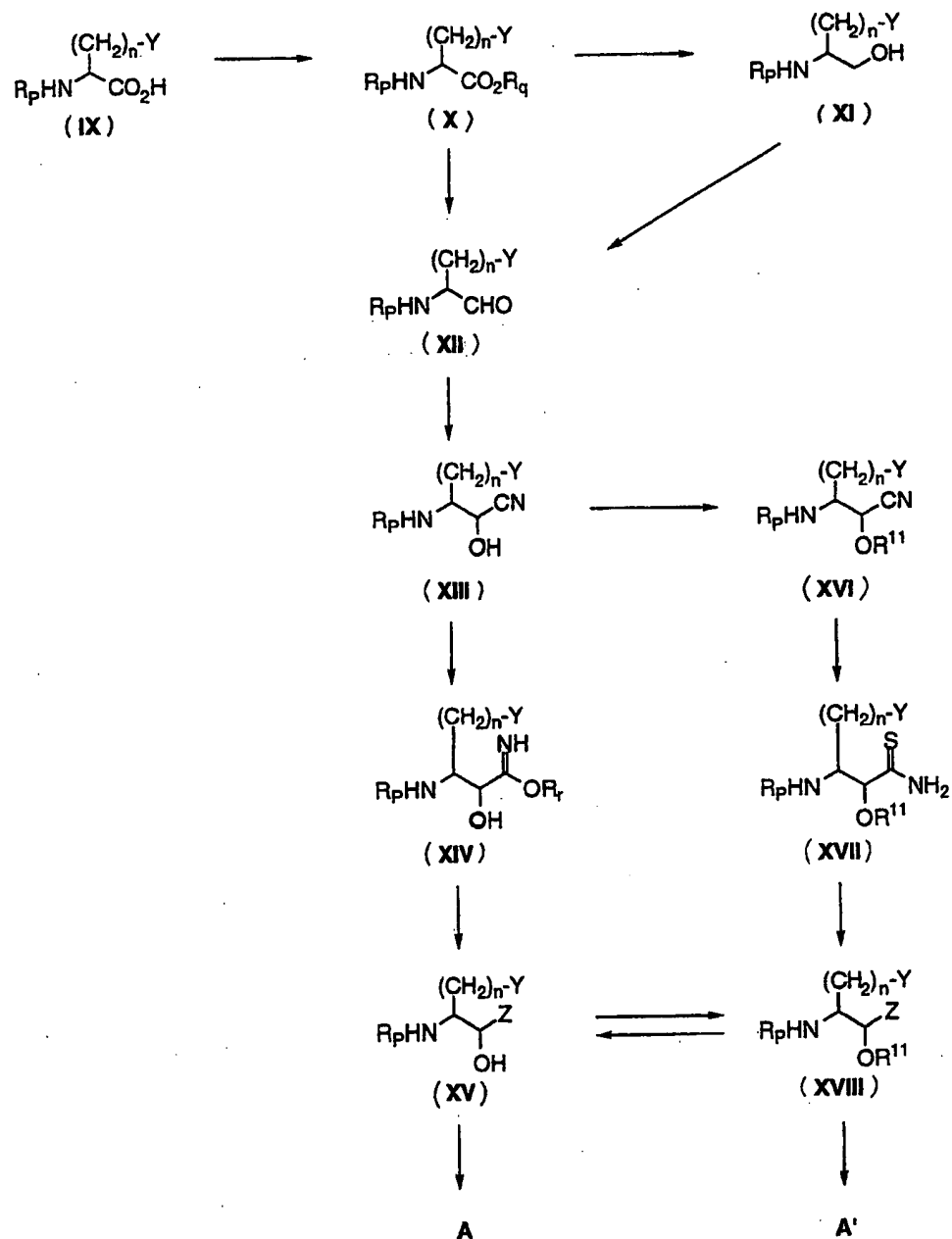
この反応は、例えば、特開平6-56785号公報およびJ. Med. Chem. 1994, 37, p3303に記載されているように、化合物(VIII)を、非プロトン性溶媒、とりわけN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等のような不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基で、-30～80℃、好ましくは0～30℃で処理した後、これを化合物Bと-30～80℃、好ましくは0～30℃で反応させることにより行われる。

このようにして得られた化合物(IV)は、スキームIで述べた方法により化合物(I)へ誘導される。

スキームIIIに、シアノヒドリン化合物(XIII)を鍵中間体とする、アミンAおよびアミンA'の合成法を示す。



## スキーム III





〔式中、R<sub>p</sub> はアミノ基の保護基を、R<sub>q</sub>、R<sub>r</sub> はそれぞれアルキルを示し、他の各記号は前記と同義。〕

なお、R<sub>p</sub> におけるアミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル (cbz)、tert-ブトキシカルボニル (BOC)等が挙げられる。

R<sub>q</sub>、R<sub>r</sub> におけるアルキルとしては、炭素数1～6であり、前述と同様のものが挙げられる。

まず、化合物 (IX) をエステル化し、化合物 (X) とする。

このエステル化の方法としては、例えば、炭酸水素カリウム等の塩基の存在下、R<sub>q</sub> に対応するアルキルハライドと反応させる方法、またはジアゾアルカンと反応させる方法等がある。

なお、式 (IX) で示されるアミノ基を保護した $\alpha$ -アミノ酸は、市販されているものも多いが、そうでないものはアルデヒドY-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHOからStrecker合成の手法または他の自明な方法によりアミノ酸を得た後、アミノ基を保護して合成することができる。

次に、化合物 (X) を、例えば水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて還元すると、容易に化合物(XII) が得られる。また、Fehrentzらの報告 (Synthesis, 1983, p676)にあるように、化合物 (IX) をN, O-ジメチルヒドロキシルアミンと縮合して得られるアミド誘導体を、水素化リチウムアルミニウムによって還元することによっても化合物(XII) を合成できる。

別の方法として、化合物 (X) を、例えば、水素化ホウ素ナトリウム/塩化リチウムにより還元して化合物 (XI) とした後、化合物 (II) から化合物 (I) への変換の際に述べた酸化方法により化合物 (XI) を酸化し、化合物(XII) を得ることもできる。

次に、化合物(XII) を、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサンのような補助溶媒の存在下、水溶液中で、シアナイド塩、好ましくはシアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムと処理することにより、化合物(XIII)が得られる。また、化合物(XII) をアセトンシアノヒドリンで処理することによっても



化合物(XIII)を得ることができる。さらに、トリメチルシリルシアニドを用いることによっても化合物(XIII)を得ることができる。この場合、トリメチルシリル基は、続いて酸処理を行うことにより除去される。

化合物(XIII)を、 $Rr\ OH$ で表されるアルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）存在下、塩化水素で処理すると、イミデート化合物(XIV)の塩酸塩を得ることができる。通常は化合物(XIV)を単離することなく次の工程に進むが、場合により単離することもできる。イミデート化合物の合成法、取扱法等については、Pataiの成書（“The Chemistry of Amidines and Imidates”, Wiley-Interscience, 1975）およびNielsonらの文献（Chem. Rev. 1961, 61, p1979）に記載されている。

次に、Edwardsら（J. Med. Chem. 1995, 38, p76）、Tsutsumiら（J. Med. Chem. 1994, 37, p3492）またはCostanzoら（J. Med. Chem. 1996, 39, p3039）の報告に基づいて、化合物(XIV)から、Zで表されるヘテロ環を有する化合物(XV)を得ることができる。

また、Zがチアゾールである場合のアミンAを製造する別の方法としては、チオアミドを使用する以下の方法がある。

まず、化合物(XIII)の水酸基を、水酸基の保護基( $R^{11}$ )で保護し、化合物(XVI)を得る。

この化合物(XVI)を、慣用法により、例えば、必要に応じて塩基性触媒（例えばトリエチルアミン等）の存在下で、硫化水素で処理することにより、化合物(XVII)を得ることができる。

次いで、Schmidtら（Synthesis, 1986, p992）またはWileyら（Org. Reactions 1957, 6, p367）の報告に基づいて、化合物(XVII)から、Zがチアゾールである化合物(XVIII)を得ることができる。

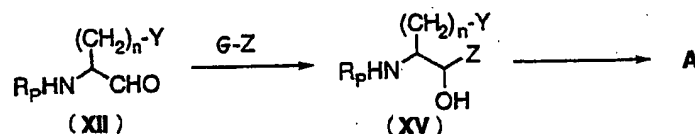
上記のようにして得られた化合物(XV)の水酸基を、水酸基の保護基( $R^{11}$ )で保護し、化合物(XVIII)に変換してもよい。また逆に、化合物(XVIII)の水酸基の保護基( $R^{11}$ )を脱保護し、化合物(XV)としてもよい。



最後に、化合物 (XV) のアミノ基の保護基を除去してアミン A を、化合物 (XVI II) のアミノ基の保護基を除去してアミン A' を得る。

スキーム IV に、予め形成されたヘテロ環式試薬 G-Z を使用して、化合物 (XII) と反応させ、アミン A を合成する方法を示す。

#### スキーム IV



〔式中、G は、Z で表される基の 2 位の炭素原子に求核性を付与する基（例えばリチウム、トリメチルシリル等）を示し、他の各記号は前記と同義。〕

Tsutsumi ら (J. Med. Chem. 1994, 37, p3492) の報告にあるように、式中の G がリチウムであるヘテロ環式試薬 G-Z を直接、化合物 (XII) と反応させて、化合物 (XV) を得ることができる。

なお、式中の G がリチウムである上記試薬 G-Z は、例えば、Wasserman ら (Tetrahedron Lett. 1981, 22, p1737)、Schroeder ら (Liebigs Ann. Chem. 1975, p533)、Beraud ら (Bull. Soc. Chem. France 1962, p2072)、Shirlet ら (J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, p4922)、Ogura ら (J. Org. Chem. 1974, 39, p1374) または Jastin ら (Chem. Ber. 1973, 106, p594 および p2815) の文献に記載のようにして製造し、使用することができる。

また、Dondoni ら (J. Org. Chem. 1988, 53, p1748)、Edwards ら (J. Med. Chem. 1995, 38, p76)、Tsutsumi ら (J. Med. Chem. 1994, 37, p3492) または Costanzo ら (J. Med. Chem. 1996, 39, p3039) の報告にあるように、式中の G がトリメチルシリルであるヘテロ環式試薬 G-Z を化合物 (XII) と反応させて、相応するアルコールの O-トリメチルシリル誘導体にまず導くことができる。

次いで、慣用法を用いて、トリメチルシリル基を除去することによって、化



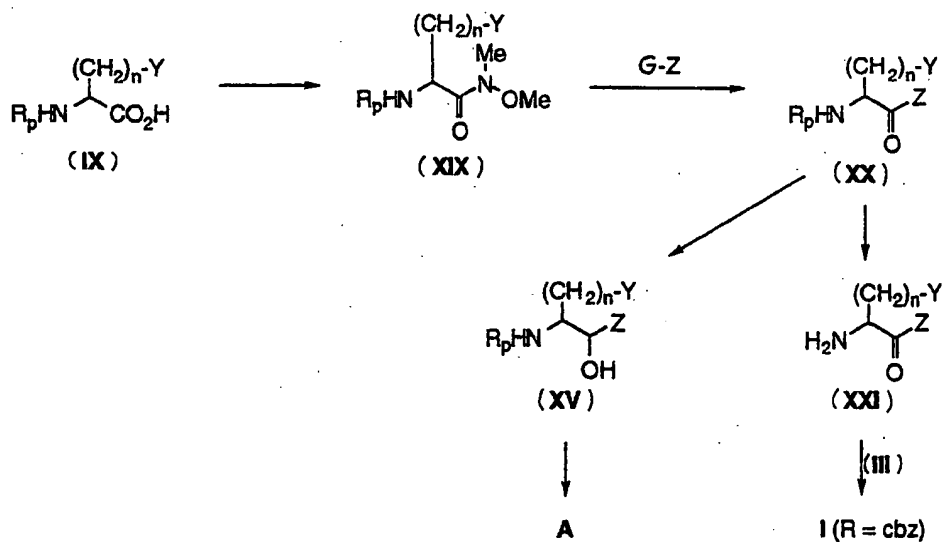
物 (XV) を得ることができる。好ましくは不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中、フッ化セシウムまたはテトラブチルアンモニウムフルオライドの存在下、または非存在下、0～60℃の温度で反応を行うことができる。

なお、式中のGがトリメチルシリルである上記試薬G-Zは、例えば、Dondiら (Tetrahedron Lett. 1985, 26, p5477、およびJ. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984, p258)、Mediciら (Tetrahedron Lett. 1983, 24, p2901) またはEdwardsら (J. Med. Chem. 1995, 38, p76) の報告にあるように、2-トリメチルシリルオキサゾール、2-トリメチルシリルベンゾチアゾールおよび2-トリメチルシリルチアゾールに関する記載と同様の方法で製造し、使用することができる。

次いで、化合物 (XV) のアミノ基の保護基を除去してアミンAを得ることができる。

スキームVに、N-メトキシ-N-メチルアミド基を有する化合物(XIX) と、ヘテロ環式試薬G-Zを使用して、ヘテロ環式ケトンを経由するアミンAの合成法を示す。

#### スキームV





〔式中、各記号は前記と同義。〕

Weinreb ら (Tetrahedron Lett. 1981, 22, p3815) または Dufore ら (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1986, p1895) の報告にあるように、化合物 (IX) を N, O-ジメチルヒドロキシルアミンと縮合して得られる化合物 (XIX) に、G がリチウムであるヘテロ環式試薬 G-Z を作用させ、化合物 (XX) を得ることができる。なお、G がリチウムである上記試薬 G-Z の製造方法は前述のとおりである。

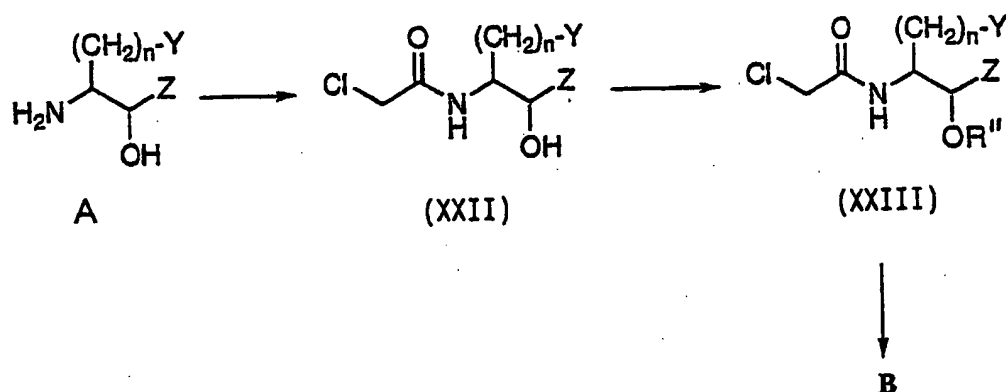
次に、化合物 (XX) を、例えば水素化ホウ素ナトリウム等を用いて還元すると、容易に化合物 (XV) が得られ、さらにアミノ基の保護基を除去してアミン A に導く。

また、化合物 (XX) のアミノ基の保護基を除去して得られる化合物 (XXI) を、スキーム I のアミン A との縮合の際に述べた方法で、化合物 (III) と縮合させることによって、直接、R がベンジルオキシカルボニル基である化合物 (I) を得ることができる。

上記のようにしてアミン A を得ることができるが、このアミン A における水酸基を水酸基の保護基 ( $R''$ ) で保護することにより、アミン A' を得ることができる。但し、水酸基の保護基は、アミノ基が保護基  $R_p$  で保護されている段階で導入し、その後、アミノ基の保護基を除去するのが好ましい。

スキーム VI に化合物 B の合成法を示す。

#### スキーム VI





〔式中、各記号は前記と同義。〕

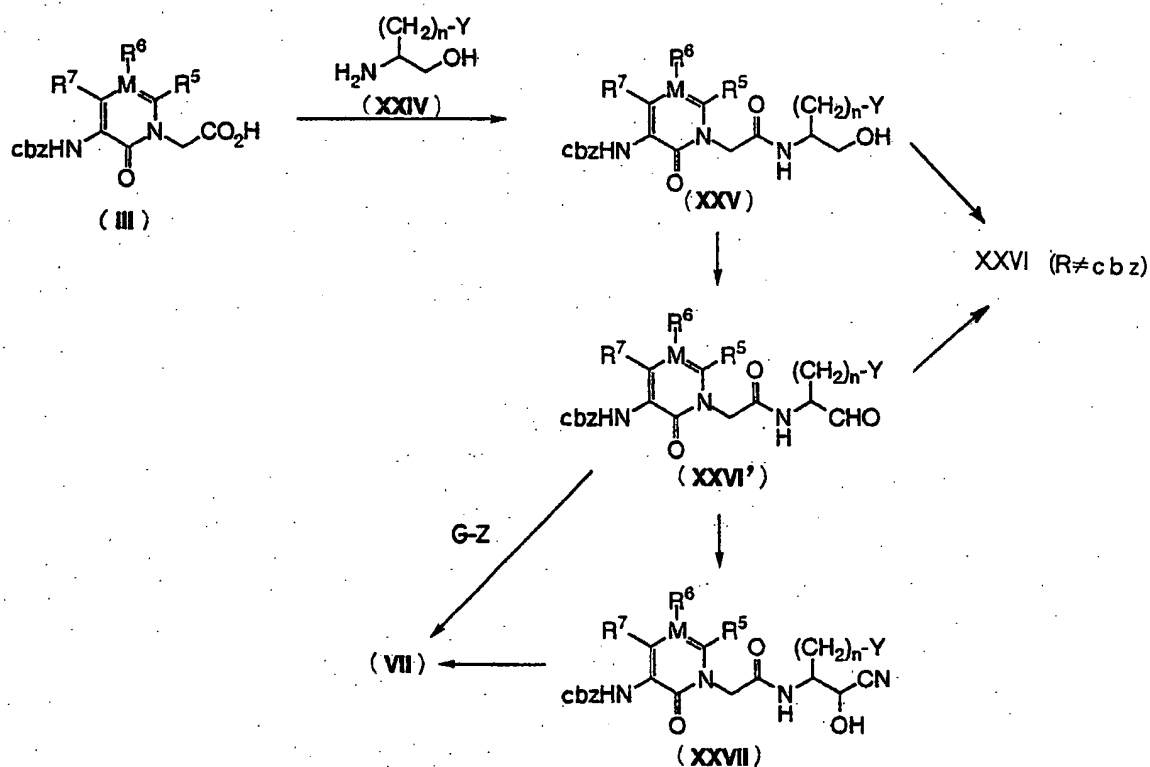
例えばDamewoodら (J. Med. Chem. 1994, 37, p3303)の報告にあるように、まずアミンAをテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、N-メチルモルホリン等の有機塩基の存在下、クロロアセチルクロリドと-20 ～60℃で、好ましくは0 ～30℃で反応させ、化合物(XXII)を得る。

この化合物(XXII)の水酸基を上述の保護基(R<sup>11</sup>)、このうち好ましくはtert-ブチルジメチルシリル等のシリル基で保護して、化合物(XXIII)を得る。

次いで、例えばアセトンのような不活性溶媒中、化合物(XXIII)を、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムと-20 ～60℃で、好ましくは0 ～30℃で反応させると、所望の化合物Bを得ることができる。

スキームVII に化合物(VII) の別の製造方法を示す。

### スキームVII





〔式中、各記号は前記と同義。〕

化合物(III)を、スキームIのアミンAとの縮合の際に述べた方法で化合物(XIV)と縮合させ、化合物(XXV)に変換した後、これを、化合物(II)から化合物(I)への変換の際に述べた方法により酸化し、化合物(XXVI')を得る。

なお、式(XXIV)で表されるアルコール体は、市販されているものもあるが、そうでないものは化合物(XI)のアミノ基の保護基を除去することにより得ることができる。

次に、化合物(XXVI')を用い、スキームIIIで述べた方法、即ち、化合物(XII)から化合物(XIII)への変換の際に述べた方法により、シアノヒドリン化反応を行い、化合物(XXVII)を得る。次いで、ニトリルをイミデートまたはチオアミドに変換した後、前述の方法でヘテロ環を形成させることにより、化合物(VII)を得ることができる。

また、化合物(XXVI')を用い、スキームIVで述べた方法により、直接、化合物(VII)を合成することもできる。

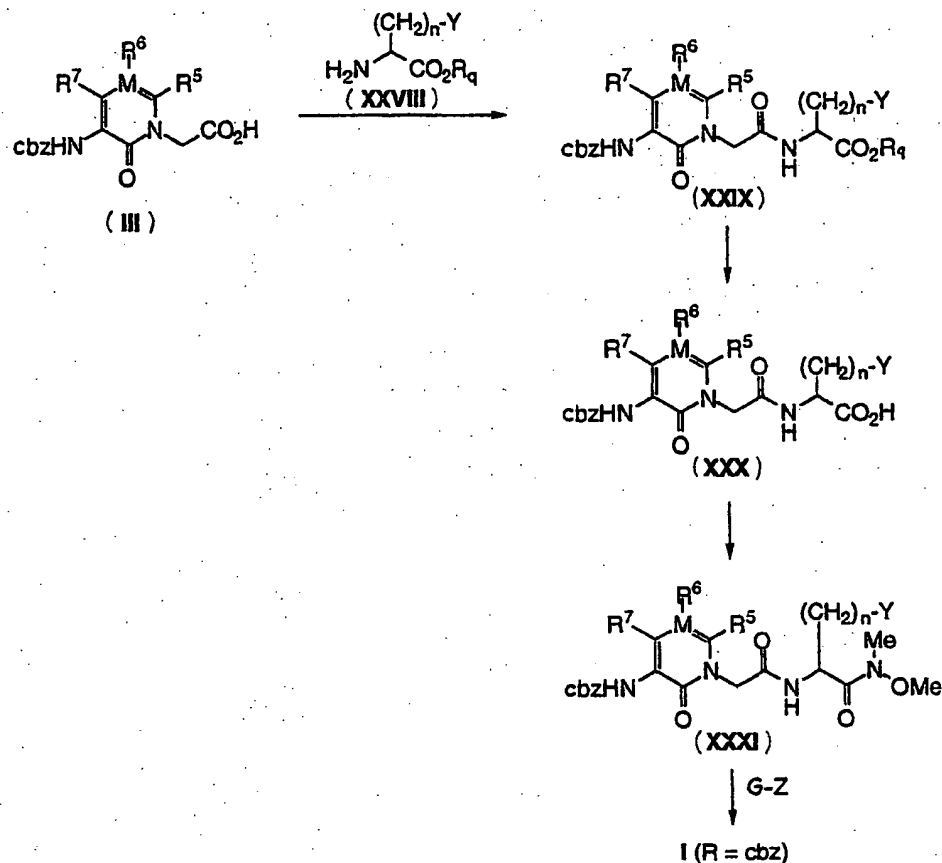
本発明化合物(XXVI)は、Rがベンジルオキシカルボニルであるときは、化合物(XXVI')として得られる。Rがベンジルオキシカルボニルでないときは、化合物(XXV)から、又は(XXVI')から得ることができる。

化合物(XXV)から化合物(XXVI)を導くには、化合物(XXV)の水酸基を保護基(R<sup>11</sup>)で保護した後、スキームIにおける化合物(IV)から化合物(I)への変換の際に述べた方法により得ることができる。化合物(XXVI')から導く場合は、化合物(XXVI')のアルデヒド基をメタノールやエチレングリコール等を用いてアセタール保護を行った後、スキームIにおける化合物(IV)から化合物(VI)への変換の際に述べた方法を行った後、アルデヒド基のアセタール保護を除去することにより得ることができる。

スキームVIIIに、N-メトキシ-N-メチルアミド基を有する化合物(XXXI)を経由して、直接、化合物(I)を合成する方法を示す。



## スキームVIII



〔式中、各記号は前記と同義。〕

化合物(III)を、スキームIのアミンAとの縮合の際に述べた方法で化合物(XVIIII)と縮合させ、化合物(XXIX)に変換した後、この化合物のエステルを加水分解するか、または適当な脱保護反応に付すことにより化合物(XXX)へ導き、この化合物を用いて、スキームVで述べた方法により、化合物(XXXI)を経て、Rがベンジルオキシカルボニル基である化合物(I)を得ることができる。

なお、式(XXVIII)で示されるエステルは、市販されているものもあるが、そう



でないものは化合物(X)のアミノ基の保護基を除去することにより得ることができる。

かくして合成される本発明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXVI)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該化合物(I)、化合物(XXVI)の薬理学的に許容されうる塩も、公知の方法により製造できる。さらに、これら化合物の各種異性体等も、公知の方法により製造できる。

本発明化合物(I)、化合物(XXVI)およびその薬理学上許容されうる塩は、哺乳動物(例えば、ヒト、イヌ、ネコ等)に対して、優れたキマーゼ群の阻害作用を有する。

従って、本発明化合物(I)、化合物(XXVI)およびその薬理学上許容されうる塩は、ヒト心臓キマーゼを含むキマーゼ群の阻害剤として有用であり、アンジオテンシンIIが関与していると考えられる疾患(例えば高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性および非糖尿病性腎疾患、PTCA後の血管再狭窄等)等の予防・治療をはじめとするキマーゼに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。また、吸収性、安全性、血中安定性等において、優れた特性を有する。

本発明化合物(I)、化合物(XXVI)およびその薬理学上許容されうる塩を医薬品として用いる場合、薬理学上許容されうる担体等を用い、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏、クリーム、エアロゾル等の態様で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。上記製剤中には化合物(I)、化合物(XXVI)またはその薬理学上許容されうる塩を有効量配合する。

当該化合物(I)、化合物(XXVI)およびその薬理学上許容されうる塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、0.01~100mg/kg体重/日、好ましくは0.05~500mg/kg体重/日を、一日1~数回に分けて投与するのが好ましい。



以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、 $^1\text{H-NMR}$ は300または500 MHzで測定した。 $^1\text{H-NMR}$ のケミカルシフトは、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)を用い、相対的なデルタ( $\delta$ )値をパートパーミリオン(ppm)で表した。カップリング定数は自明な多重度をヘルツ(Hz)で示し、s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、m (マルチプレット)、dd (ダブルット オブ ダブルッツ)、brs (ブロードシングレット)、ABq (ABカルテット)等と表した。薄層クロマトグラフィー(TLC)及びカラムクロマトグラフィーはメルク社製のシリカゲルを用いて行った。濃縮は東京理化工機製のロータリーエバポレーターを用いて行った。

#### 参考例 1

[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) 4-フルオロベンズニトリル (50.9 g, 0.420 mol)のエタノール (500 mL) 溶液中に、氷冷下、塩化水素を吹き込み飽和させた後、室温で21時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、エチル4-フルオロベンズイミデートヒドロクロリドを白色結晶として78.8 g (92 %)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物 (78.8 g, 0.387 mol)のエタノール (350 mL) 溶液に、氷冷下、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (62 mL, 0.43 mol)を滴下した後、5 °Cで16時間攪拌した。エタノールを減圧下に留去し、得られた濃縮物を1N水酸化ナトリウム水溶液 (750 mL) に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、N-(2,2-ジエトキシエチル)-4-フルオロベンズアミジンを含む無色油状物質を得た。

(3) 工程(2)の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物)のエタノール (150 mL) 溶液に、室温でジエチルエトキシメチレンマロネート (86 mL, 0.43 mol)



を滴下した。滴下後、100 °Cに加熱し3 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 酢酸エチル- ヘキサン) により分離精製し、エチル1-(2,2- ジエトキシエチル)-2-(4- フルオロフェニル) ピリミジン-6(1H)- オン-5- カルボキシレートを淡黄色油状物質として135g (工程 (1) の目的化合物からの収率92%) 得た。

(4) 工程(3) の目的化合物 (135g, 0.358 mol) のピリジン (480 mL) 溶液にヨウ化リチウム (120g, 0.895mol) を加え、100 °Cに加熱し、16時間攪拌した。減圧下で有機溶媒を留去した後、トルエン (100 mL) を加え、残った痕跡のピリジンを減圧下で留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) に加え、酢酸エチルでカルボン酸以外の有機物を抽出した。不溶物をろ過により取り除いた後、水層を分離した。その水層と不溶物を合わせ、2N塩酸 (約 1 L) を加えてpH を3 にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、1-(2,2- ジエトキシエチル)-2-(4- フルオロフェニル) ピリミジン-6(1H)- オン-5- カルボン酸を含む茶褐色油状物質を得た。

(5) 工程(4) の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物) 及びトリエチルアミン (87.5mL, 0.63 mol) の1,4-ジオキサン (900 mL) 溶液に、室温でジフェニルホスホリルアジド (84 mL, 0.37 mol) を滴下した。滴下後、110 °Cに加熱し2 時間攪拌した。室温まで冷却し、ベンジルアルコール (44 mL, 0.43 mol) を加えた。反応液を再び110 °Cに加熱し、4 時間攪拌した後、室温まで冷却し、1,4-ジオキサンを減圧下に留去した。残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1L) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:2 酢酸エチル-ヘキサン) により分離し、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドジエチルアセタールとベンジルアルコールの混合物を淡黄色油状物質として126g (目的化合物として69%) 得た。



(6) 工程(5)の目的化合物(ベンジルアルコールとの混合物126g, 工程(5)の目的化合物として0.247mol)のテトラヒドロフラン(THF)(650 mL)溶液に、1N塩酸(500 mL)を加え、70℃で14時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下にTHFを留去した。得られた濃縮液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH 7とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドを含む白色固体を得た。

(7) 工程(6)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物)、2-メチル-2-プロパノール(900 mL)及び2-メチル-2-ブテン(106mL, 1.00 mol)の混合物に、リン酸二水素ナトリウム二水和物(180g, 1.15mol)及び亜塩素酸ナトリウム(80%含有, 136g, 1.20mol)の水(400 mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物を濾過により取り除き、減圧下に有機溶媒を留去し、得られた濃縮液を2N塩酸(650 mL)に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル-ヘキサン(1:1)を加えて結晶化させ、表題化合物を白色固体として10.6 g得た。先に得られた不溶物を1 N塩酸(500 mL)に加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、さらに表題化合物を白色固体として67.7g(合計収率80%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.3 (brs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.56 (dd,  $J = 5.4, 8.9$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)

IR (KBr) 3650-2300, 1720, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 2

2-アミノ-1-(2-ベンズオキサゾリル)-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンの合成

(1) L-フェニルアラニノール(20.2 g, 0.134 mol)、炭酸ナトリウム(21.2 g,



0.200 mol) 及び1,4-ジオキサン (150 mL) の混合物に、塩化ベンジルオキシカルボニル(19.1mL, 0.134 mol) の1,4-ジオキサン (50mL) 溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水 (300 mL) を加え、得られた混合物を氷冷した0.5N塩酸 (500 mL) に加えた。析出した結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄した後、乾燥し、N-ベンジルオキシカルボニル-L- フェニルアラニノールを白色結晶として28.8g(76%)得た。

(2) 工程(1) の目的化合物 (10.7 g, 37.5 mmol)及びトリエチルアミン (21.3 mL, 153mmol)のジクロロメタン (100mL)溶液に、三酸化イオウピリジン錯体(23.9g, 150mmol)のジメチルスルホキシド(DMSO) (100mL)溶液を-10 °Cで加えた。得られた溶液を10-20 °Cで45分間攪拌した後、飽和食塩水 (400 mL) に加え、エーテルで抽出した。抽出液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、N-ベンジルオキシカルボニル-L- フェニルアラニノールを白色固体として10.6 g (定量的) 得た。

(3) 工程(2) の目的化合物 (5.00 g, 17.6 mmol ) とアセトンシアノヒドリン (4.8 mL, 53 mmol ) のジクロロメタン (50 mL ) 溶液にトリエチルアミン (1.5 mL, 11 mmol ) を加え、室温で4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた濃縮物を水 (100 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 ヘキサン-酢酸エチル) により分離精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-DL-フェニルアラニノールシアノヒドリンを淡黄色固体として5.15 g (94%)得た。

(4) クロロホルム (30 mL ) とエタノール (28 mL, 0.48 mol ) の混合液に氷冷下、塩化アセチル (31 mL, 0.44 mol ) を20分間かけて滴下した。0 °Cで10分間攪拌した後、工程(3) の目的化合物 (4.50 g, 14.5 mmol ) のクロロホルム (30 mL ) 溶液を加えた。0 °Cで3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去し、淡黄色固体を得た。そこにエタノール (100 mL) とo-アミノフェノール (1.90 g,



17.4 mmol) を加え、90℃に加温し、6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、得られた濃縮物を0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を0.5 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60:1クロロホルム-メタノール) により分離精製し、1-(2-ベンズオキサゾリル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンを淡褐色固体として5.12 g (88%) 得た。

(5) 工程(4) の目的化合物 (3.63 g, 9.02 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に窒素雰囲気下、10% パラジウム炭素 (480 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。触媒をろ過で除き、メタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮し、表題化合物を褐色固体として2.43 g (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.74-7.68 (m, 2H), 7.41-7.15 (m, 7H), 6.17 (m, 0.3H), 6.08 (brs, 0.7H), 4.61 (m, 0.7H), 4.54 (m, 0.3H), 3.34 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 13.4, 3.8$  Hz, 0.3H), 2.78 (dd,  $J = 13.4, 5.9$  Hz, 0.7H), 2.60 (dd,  $J = 13.4, 7.9$  Hz, 0.7H), 2.53 (dd,  $J = 13.4, 8.9$  Hz, 0.3H), 1.47 (brs, 2H)

IR (KBr) 3400, 3020, 1585, 1555  $\text{cm}^{-1}$

### 参考例 3

2-アミノ-1-ヒドロキシ-1-[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]-3-フェニルプロパンの合成

(1) 4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸 (15.8 g, 86.3 mmol) の1,2-ジクロロエタン (150 mL) 溶液にメタノール (14 mL) 及び濃硫酸 (0.5 mL) を加え、80℃に加温し、攪拌した。途中でメタノール (9 mL) を追加し、21時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 mL) に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸メチルを黄色固体として11.5 g (68%) 得た。



(2) 工程(1)の目的化合物(11.4 g, 57.8 mmol)の酢酸エチル(300 mL)溶液に窒素雰囲気下、10%パラジウム炭素(1.80 g)を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。触媒をろ過で除き、酢酸エチルで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた固形物をエーテル-ヘキサン(1:1)で洗浄し、真空下で乾燥し、3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルを淡褐色固体として9.34 g (97%)得た。

(3) 工程(2)の目的化合物を用いて参考例2-(4)と同様の反応により、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシ-1-[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]-3-フェニルプロパンを淡褐色固体として1.80 g (81%)得た。

(4) 工程(3)の目的化合物を用いて参考例2-(5)と同様の反応により、表題化合物を淡褐色固体として1.14 g (98%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J = 1.3$  Hz, 0.4H),  
8.25 (d,  $J = 1.3$  Hz, 0.6H), 8.03 (dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz, 0.4H),  
8.02 (dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz, 0.6H), 7.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 0.4H),  
7.81 (d,  $J = 8.6$  Hz, 0.6H), 7.28-7.23 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H),  
4.77-4.73 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (m, 0.6H), 3.50 (m, 0.4H),  
3.06 (dd,  $J = 13.6, 4.8$  Hz, 0.4H), 2.88 (dd,  $J = 13.6, 7.3$  Hz, 0.6H),  
2.81 (dd,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 0.6H), 2.65 (dd,  $J = 13.6, 8.2$  Hz, 0.4H)

IR (KBr) 3300, 1710, 1615  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 4

2-アミノ-1-ヒドロキシ-1-[6-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]-3-フェニルプロパンの合成

(1) 3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸を用いて参考例3-(1)と同様の反応により、3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸メチルを黄色固体として13.8 g (85%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物を用いて参考例3-(2)と同様の反応により、4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルを白色固体として11.0 g (95%)得た。



(3) 工程(2)の目的化合物を用いて参考例2-(4)と同様の反応により、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシ-1-[6-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]-3-フェニルプロパンを褐色固体として4.02 g (68%)得た。

(4) 工程(3)の目的化合物を用いて参考例2-(5)と同様の反応により、表題化合物を淡褐色固体として688 mg (83%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 1.0$  Hz, 0.4H),  
8.23 (d,  $J = 1.0$  Hz, 0.6H), 8.03-7.97 (m, 1H),  
7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.4H), 7.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.6H),  
7.31-7.14 (m, 5H), 6.26 (d,  $J = 5.9$  Hz, 0.4H), 6.15 (brs, 0.6H),  
4.66 (m, 0.6H), 4.58 (m, 0.4H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (m, 1H),  
3.05 (dd,  $J = 13.5, 3.8$  Hz, 0.4H), 2.80 (dd,  $J = 13.4, 6.1$  Hz, 0.6H),  
2.62 (dd,  $J = 13.4, 7.7$  Hz, 0.6H), 2.54 (dd,  $J = 13.5, 8.8$  Hz, 0.4H),  
1.52 (brs, 2H)

IR (KBr) 3330, 1705, 1600  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 5

##### 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸ベンジルの合成

(1) 4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸とベンジルアルコールを用いて参考例3-(1)と同様の反応により、4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸ベンジルとベンジルアルコールの混合物を黄色オイルとして9.01 g得た。

(2) 工程(1)の目的化合物(ベンジルアルコールとの混合物、9.01 g)のTHF (130 mL) 及び水 (50 mL) 混合溶液に鉄粉 (9.15 g, 164 mmol) 及び1 N 塩酸 (7 mL) を加え、室温で2.5 時間攪拌した。不溶物をセライトを通したろ過で除き、メタノールで洗浄した。ろ液及び洗浄液を合わせ、減圧下で有機溶媒を留去し、濃縮液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 ヘキサン-酢



酸エチル)により分離精製し、表題化合物を淡褐色固体として3.02 g (4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸からの収率45%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.8 (brs, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.34 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H)

IR (KBr) 3250, 1665, 1585, 1510  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 6

2-アミノ-1-ヒドロキシ-1-(5-ニトロベンズオキサゾール-2-イル)-3-フェニルプロパンの合成

(1) 2-アミノ-4-ニトロフェノールを用いて参考例2-(4)と同様の反応により、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシ-1-(5-ニトロベンズオキサゾール-2-イル)-3-フェニルプロパンを褐色固体として2.77 g (35%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物 (2.01 g, 4.50 mmol) とアニソール (1.60 mL, 14.7 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸 (2.39 mL, 27.0 mmol) を加えた後、0℃～室温で1.5時間攪拌した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (45 mL) を加え15分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (93:7ジクロロメタン-メタノール) により分離精製し、表題化合物を黄色固体として1.19 g (85%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.31 (dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 5H), 6.23 (brs, 1H), 4.68 (brs, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.82 (dd,  $J = 13.3, 6.4$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 13.3, 7.6$  Hz, 1H), 1.59 (brs, 2H)

IR (KBr) 3325, 3050, 2940, 1620, 1570, 1520  $\text{cm}^{-1}$



## 参考例 7

2-アミノ-1-ヒドロキシ-1-(5-メトキシベンズオキサゾール-2-イル)-3-フェニルプロパンの合成

(1) 2-アミノ-4-メトキシフェノールを用いて参考例 2-(4)と同様の反応により、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシ-1-(5-メトキシベンズオキサゾール-2-イル)-3-フェニルプロパンを濃茶褐色固体として3.09 g (85%)得た。

(2) 上記化合物を用いて参考例 2-(5)と同様の反応により、表題化合物を茶褐色固体として1.92 g (92%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.4H),  
7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.6H), 7.32-7.15 (m, 6H), 6.98-6.93 (m, 1H),  
6.14 (d,  $J = 5.6$  Hz, 0.4H), 6.05 (brs, 0.6H), 4.56 (m, 0.6H),  
4.51 (m, 0.4H), 3.80 (s, 3H), 3.3 (m, 1H),  
3.02 (dd,  $J = 13.4, 3.7$  Hz, 0.4H), 2.75 (dd,  $J = 13.4, 5.0$  Hz, 0.6H),  
2.57 (dd,  $J = 13.4, 8.0$  Hz, 0.6H), 2.51 (m, 0.4H), 1.46 (brs, 2H)

IR (KBr) 3320, 3000, 2900, 2810, 2630, 1600, 1555  $\text{cm}^{-1}$

## 参考例 8

2-アミノ-1-ヒドロキシ-1-(2-オキサゾリニル)-3-フェニルプロパンの合成

(1) クロロホルム (9 mL) とエタノール (8.3 mL, 0.14 mol) の混合液に氷冷下、塩化アセチル (9.1 mL, 0.13 mol) を20分間かけて滴下した。0 °Cで10分間攪拌した後、参考例 2-(3)の目的化合物 (1.33 g, 4.29 mmol) のクロロホルム (9 mL) 溶液を加えた。0 °Cで3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去し、淡褐色固体を得た。そこにジクロロメタン (18 mL)、モノエタノールアミン (0.51 mL, 8.5 mmol)、及びトリエチルアミン (1.2 mL, 8.6 mmol) を加え、室温下、18時間攪拌した。反応液を1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30:1クロ



ロホルムーメタノール) により分離精製し、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシ-1-(2-オキサゾリニル)-3-フェニルプロパンを白色固体として509 mg (33%)得た。

(2) 上記化合物を用いて参考例2-(5)と同様の反応により、表題化合物を白色固体として284 mg (91%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.33-7.12 (m, 5H), 4.20 (m, 2H), 3.90(dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 13.4, 4.1 Hz, 0.4H), 2.80-2.65 (m, 1.2H), 2.42 (dd, J = 13.4, 8.8 Hz, 0.4H)

#### 実施例 1

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(2-ベンズオキサゾリル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

(1) 参考例1の表題化合物 (1.90 g, 4.48 mmol) 及び参考例2の表題化合物 (1.37 g, 5.11 mmol) のDMF (15 mL) 溶液にHOBT (1.21 g, 8.95 mmol) 及びWSClの塩酸塩 (1.03 g, 5.37 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を0.5 N 塩酸 (100 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた固形物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(2-ベンズオキサゾリル)ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル]アセタミドを白色固体として2.43 g (84%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物 (2.12 g, 3.27 mmol) のDMSO (20 mL) 及びトルエン (20 mL) 混合溶液にWSClの塩酸塩 (3.13 g, 16.3 mmol) 及びジクロロ酢酸 (0.54 mL, 6.5 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を1N塩酸 (100 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、この時析出してきた白色固体をろ取り、ろ液をさらに飽和食塩水で



洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣と、先にろ取した析出物を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 ジクロロメタン-酢酸エチル) により分離精製し、表題化合物を白色結晶として1.69 g (80%) 得た。さらに、これを酢酸エチルから再結晶し、白色結晶を1.43 g得た。

mp 222-225°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 5H), 5.56 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 14.2, 4.8$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 14.2, 9.0$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 3270, 3040, 1705, 1655, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  646 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 2

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(2-ベンズオキサゾリル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 1 の表題化合物 (1.14 g, 1.77 mmol) のメタノール (15 mL) 及び THF (25 mL) 混合溶液に、窒素雰囲気下、10% パラジウム炭素 (188 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4 時間攪拌した。触媒をろ過で除き、クロロホルム-メタノール (10:1) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を白色結晶として704 mg (78%)得た。

mp 233-236°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H),



7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H),  
 7.35 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H),  
 7.23-7.17 (m, 3H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.55 (m, 1H), 5.13 (s, 2H),  
 4.48 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 16.7 Hz, 1H),  
 3.30 (dd, J = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14.1, 8.9 Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3330, 3250, 3040, 1705, 1655, 1600, 1525, 1500  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive) m/z 512 ( $\text{MH}^+$ )

### 実施例 3

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

(1) 参考例 1 の表題化合物及び参考例 3 の表題化合物を用いて実施例 1 -(1)と同様の反応により、2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル]アセタミドを淡褐色固体として 1.66 g (72%) 得た。

(2) 工程(1)の目的化合物を用いて実施例 1 -(2)と同様の反応により、表題化合物を白色結晶として 1.28 g (82%) 得た。

mp 218-222°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H),  
 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H),  
 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H),  
 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 5H),  
 5.51 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (d, J = 16.8 Hz, 1H),  
 4.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (m, 1H),  
 2.97 (dd, J = 14.2, 8.9 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3260, 3050, 1710, 1670, 1655, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$



MS (APCI, positive) m/z 704 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 4

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 3 の表題化合物 (462 mg, 0.657 mmol) とアニソール (0.21 mL, 1.9 mmol) のジクロロメタン (13 mL) 溶液に氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.35 mL, 4.0 mmol) を加えた後、0 °C ~ 室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (13 mL) を加え 30 分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30:1 クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を淡黄色結晶として 368 mg (98%) 得た。

mp 208-213 °C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 6H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 14.1, 8.9 Hz, 1H)

IR (KBr) 3370, 1705, 1655, 1600 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 570 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 5

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-カルボキシベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 4 の表題化合物 (180 mg, 0.316 mmol) のジメチルスルフィド (5 mL)



及びジクロロメタン (5 mL) 混合溶液に氷冷下、臭化アルミニウム (680 mg, 2.55 mmol) を加えた後、0 °C ~ 室温で4 時間攪拌した。水 (10 mL) と1 N 塩酸 (1 mL) を加え、室温で1 時間攪拌した後、析出物をろ取し、これを水とクロロホルムで洗浄した。得られた固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を黄色結晶として146 mg (83%) 得た。

mp 207-214°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.29-7.18 (m, 6H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.55 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.48 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 14.1, 8.8 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1700, 1655, 1600, 1520, 1500 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, negative) m/z 554 (MH<sup>-</sup>)

#### 実施例 6

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[6-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

(1) 参考例 1 の表題化合物及び参考例 4 の表題化合物を用いて実施例 1 -(1) と同様の反応により、2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[6-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル]アセタミドを白色固体として1.09 g (75%) 得た。

(2) 工程(1) の目的化合物を用いて実施例 1 -(2) と同様の反応により、表題化合物を淡黄色結晶として521 mg (50%) 得た。

mp 247-250°C



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.02 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 5H), 5.53 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.97 (dd,  $J = 14.2, 8.9$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3370, 3240, 3020, 2920, 1715, 1655, 1600,  $1520\text{ cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  704 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 7

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[6-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 6 の表題化合物を用いて実施例 4 と同様の反応により、表題化合物を黄色結晶として 284 mg (88%) 得た。

mp  $197-200^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.97 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.35 (dd,  $J = 8.7, 5.5$  Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 6H), 7.10 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.52 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.48 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.97 (dd,  $J = 14.1, 8.9$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3000, 1705, 1655, 1600,  $1500\text{ cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  570 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 8

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[6-カルボキシベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 7 の表題化合物を用いて実施例 5 と同様の反応により、表題化合物を淡



黄色結晶として91 mg (52%) 得た。

mp 235-241°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H),  
8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H),  
7.35 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 6H),  
7.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (m, 1H), 5.13 (s, 2H),  
4.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H),  
2.96 (dd, J = 14.0, 9.0 Hz, 1H)

IR (KBr) 3330, 1700, 1650, 1600, 1555 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, negative) m/z 554 (MH<sup>-</sup>)

#### 実施例 9

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-(1-ホルミル-2-フェニルエチル)アセタミドの合成

(1) 参考例 1 の表題化合物及びL-フェニルアラニノールを用いて実施例 1-(1)と同様の反応により、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニルエチル)アセタミドを白色結晶として6.51 g (81%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物を用いて実施例 1-(2)と同様の反応により、表題化合物を白色結晶として5.45 g (93%)得た。

mp 138-141°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.62 (s, 1H), 8.77 (brs, 1H),  
7.53 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H),  
7.28-7.08 (m, 7H), 6.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H),  
4.77 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.52 (ABq, J = 15.4 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H)

IR (KBr) 3270, 3010, 1725, 1645, 1600, 1520 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 529 (MH<sup>+</sup>)



## 実施例 10

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(ベンジルオキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

(1) 実施例 9 の表題化合物 (4.06 g, 7.68 mmol) とアセトンシアノヒドリン (2.1 mL, 23 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.64 mL, 4.6 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出物をろ取り、これを酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗浄液を合わせ、減圧下で有機溶媒を留去した後、得られた濃縮液を水 (100 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた固形物をエーテルで洗浄し、先にろ取した析出物と合わせ、真空下で乾燥し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-(シアノヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]アセタミドを白色固体として 3.68 g (86%) 得た。

(2) クロロホルム (10 mL) とエタノール (4.5 mL, 77 mmol) の混合液に氷冷下、塩化アセチル (5.0 mL, 70 mmol) を 15 分間かけて滴下した。0 °C で 10 分間攪拌した後、工程 (1) の目的化合物 (1.30 g, 2.34 mmol) を加えた。0 °C ~ 室温で 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去し、白色固体を得た。そこにエタノール (13 mL) と参考例 5 の表題化合物 (735 mg, 3.02 mmol) を加え、65 °C に加温し、6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、得られた濃縮物を 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 クロロホルム-メタノール) により分離精製し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(ベンジルオキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル]アセタミドを含む混合物を淡黄色固体として 395 mg 得た。



(3) 工程(2)の目的化合物を含む混合物を用いて実施例1-(2)と同様の反応により、表題化合物を淡黄色結晶として179 mg (2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-(シアノヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]アセタミドからの収率10%)得た。

mp 221-225°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 9H), 7.32 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 7H), 5.51 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H)

IR (KBr) 3370, 1715, 1670, 1655, 1600, 1520 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 780 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 11

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[5-(エチルアミノカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチルアセタミドの合成

(1) 実施例3-(1)の目的化合物(2.00 g, 2.83 mmol)のDMSO(250 mL)溶液に1 N 水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を0.1 N 塩酸(1000 mL)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた固形物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-(5-カルボキシベンズオキサゾール-2-イル)ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチルアセタミドを白色固体として1.58 g (81%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物(450 mg, 0.651 mmol)、塩酸エチルアミン(67 m



g, 0.82 mmol) 及びHOBt (176 mg, 1.30 mmol) のDMF (10 mL) 溶液にN-エチルモルフォリン (0.10 mL, 0.79 mmol) 及びWSCIの塩酸塩 (148 mg, 0.772 mmol) を加え、室温で3.5 時間攪拌した。反応液を1 N 塩酸 (80 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた固形物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(エチルアミノカルボニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル]アセタミドを白色固体として397 mg (85%)得た。

(3) 工程(2)の目的化合物 (448 mg, 0.623 mmol) のDMSO (5 mL) 溶液にDess-Martin パーイオジナン (446 mg, 1.05 mmol) を加え、室温で1.5 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウムを0.22 g/mL の濃度で含む飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) に加え、室温で攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液中の不溶物をろ取り、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣と先の不溶物を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を淡黄色結晶として268 mg (60%)得た。

mp 256-261°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 5H), 5.54 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.3 (m, 3H), 2.95 (dd, J = 14.1, 9.1 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

IR (KBr) 3350, 3250, 3020, 1715, 1655, 1600, 1520 cm<sup>-1</sup>

実施例 1 2



2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[5-(エチルアミノカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 11 の表題化合物を用いて実施例 4 と同様の反応により、表題化合物を淡黄色結晶として 111 mg (68%) 得た。

mp 233-239°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H),  
8.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H),  
8.14 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H),  
7.35 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.29-7.18 (m, 6H),  
7.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.12 (s, 2H),  
4.48 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.3 (m, 3H),  
2.96 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

IR (KBr) 3300, 1705, 1640, 1600, 1525, 1500 cm<sup>-1</sup>

### 実施例 13

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-ニトロベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

(1) 参考例 1 の表題化合物及び参考例 6 の表題化合物を用いて実施例 1-(1) と同様の反応により、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-ニトロベンズオキサゾール-2-イル)ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル]アセタミドを淡黄色固体として 2.54 g (99%) 得た。

(2) 工程(1)の目的化合物を用いて実施例 1-(2)と同様の反応により、表題化合物を淡褐色固体として 1.47 g (59%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H),  
8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H),



8.40 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53-7.10 (m, 14H),  
5.49 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H),  
4.44 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.4-3.25 (m, 1H),  
2.97 (dd, J = 14.2, 8.9 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3050, 1715, 1655, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 14

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-アミノベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 13 の表題化合物 (1.340 g, 1.940 mmol) の THF (40 mL)、水 (7 mL) 及びメタノール (7 mL) 混合溶液に鉄粉 (2.734 g, 48.95 mmol) 及び 1 N 塩酸 (1.64 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。不溶物をセライトを通したろ過で除き、クロロホルムで洗浄した。ろ液及び洗浄液を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (96 : 4 クロロホルム-メタノール) 及び (97 : 3 クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を橙色固体として 1.004 g (78%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H),  
8.41 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48-7.13 (m, 14H),  
6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 5.56 (m, 1H),  
5.37 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (d, J = 16.7 Hz, 1H),  
4.44 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H),  
2.92 (dd, J = 14.0, 8.9 Hz, 1H)

IR (KBr) 3325, 3000, 1695, 1650, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 15

2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-アミノベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニル



## エチル] アセタミドの合成

実施例 14 の表題化合物を用いて実施例 4 と同様の反応により、表題化合物を黄色固体として 228 mg (83%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H),  
7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H),  
7.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H),  
6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.56 (m, 1H),  
5.35 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.48 (d, J = 16.6 Hz, 1H),  
4.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 14.1, 4.8 Hz, 1H),  
2.93 (dd, J = 14.1, 8.8 Hz, 1H)

IR (KBr) 3250, 3000, 1700, 1650, 1600, 1520, 1500 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 527 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 16

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[5-(トリフルオロメタンスルホニルアミノ)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 14 の表題化合物 (149 mg, 0.226 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.038 mL, 0.273 mmol) を加えた後、-78 °C に冷却し、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.046 mL, 0.273 mmol) を滴下した。得られた溶液を、同温度で 1 時間攪拌した後、水 (10 mL) を加え、室温に戻し、酢酸エチル及びクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (95 : 5 クロロホルム-メタノール ~ 90 : 10 クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を淡黄色固体として 145 mg (81%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H),  
8.41 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H),



7.50 (dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz, 1H), 7.44-7.14 (m, 14H), 5.54 (m, 1H),  
 5.17 (s, 2H), 4.53 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H),  
 3.4-3.1 (m, 1H), 2.94 (dd,  $J = 14.1, 9.0$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3325, 3025, 1705, 1650, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  793 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 17

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジ  
 ニル]-N-[1-[[5-(トリフルオロメタンスルホニルアミノ)ベンズオキサゾール-2-  
 -イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 16 の表題化合物を用いて実施例 4 と同様の反応により、表題化合物を  
 淡黄色固体として 67 mg (58%) 得た。

mp 165-170°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H),  
 7.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H),  
 7.48 (dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H),  
 7.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.12 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H),  
 5.53 (m, 1H), 4.48 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H),  
 3.31 (dd,  $J = 14.1, 4.7$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 14.1, 8.9$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 3000, 1645, 1600, 1520, 1500  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  659 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 18

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,  
 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-メトキシベンズオキサゾール-2-イ  
 ル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

(1) 参考例 1 の表題化合物及び参考例 7 の表題化合物を用いて実施例 1-(1)と  
 同様の反応により、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェ  
 ニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-メトキシベンズオ



キサゾール-2-イル) ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル] アセタミドを淡赤色固体として810 mg (93%)得た。

(2) 上記化合物を用いて実施例 1-(2)と同様の反応により、表題化合物を淡黄色結晶として906 mg (57%)得た。

mp 233-235°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H),  
8.92 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H),  
7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H),  
7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 8H), 5.55 (m, 1H), 5.17 (s, 2H),  
4.53 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H),  
3.30 (dd, J = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H)

IR (KBr) 3390, 3300, 1705, 1660, 1605, 1520 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 676 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 19

2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-メトキシベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 18の表題化合物を用いて実施例 4と同様の反応により、表題化合物を淡黄色結晶として586 mg (92%)得た。

mp 163-169 °C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H),  
7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H),  
7.35 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.29-7.18 (m, 7H),  
7.11 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.54 (m, 1H), 5.16 (s, 2H),  
4.48 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H),  
3.30 (dd, J = 14.1, 4.4 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 14.1, 9.1 Hz, 1H)

IR (KBr) 3390, 3270, 1705, 1660, 1605, 1505 cm<sup>-1</sup>



MS (SIMS, positive)  $m/z$  542 ( $MH^+$ )

## 実施例 20

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-ヒドロキシベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドの合成

実施例 19 の表題化合物 (452 mg, 0.835 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に氷冷下、三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M, 8.4 mL, 8.4 mmol) を加えた後、0℃～室温で4時間攪拌した。メタノール (1.5 mL) を加え、10分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を黄色固体として340 g (77%) 得た。

$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (brs, 1H),  
8.89 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H),  
7.35 (dd,  $J$  = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.29-7.07 (m, 10H), 5.54 (m, 1H),  
5.15 (s, 2H), 4.48 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 4.41 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H),  
3.27 (dd,  $J$  = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J$  = 14.1, 9.0 Hz, 1H)

IR (KBr) 3410, 3290, 1705, 1660, 1605, 1520, 1505  $cm^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  528 ( $MH^+$ )

## 実施例 21

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[2-フェニル-1-[(2-チアゾリル)カルボニル]エチル]アセタミドの合成

(1) 実施例 9 の表題化合物 (724 mg, 1.37 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に2-トリメチルシリルチアゾール (0.23 mL, 1.4 mmol) を加えた後、室温で1日間攪拌した。テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF 溶液 (1 M, 2.5



mL, 2.5 mmol) を加え、30分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1クロロホルム-メタノール) により分離精製し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[2-フェニル-1-[(2-チアゾリル)ヒドロキシメチル]エチル]アセタミドを白色固体として665 mg (79%)得た。

(2) 上記化合物を用いて実施例 1-(2)と同様の反応により、表題化合物を白色結晶として554 mg (86%)得た。

mp 209-211°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.55 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.0, 4.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.0, 9.2 Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 1725, 1655, 1605, 1525 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 612 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 2 2

2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[2-フェニル-1-[(2-チアゾリル)カルボニル]エチル]アセタミドの合成

実施例 2 1 の表題化合物を用いて実施例 4 と同様の反応により、表題化合物を白色結晶として370 mg (100%) 得た。

mp 199-203°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H),



7.36 (dd,  $J = 8.5, 5.6$  Hz, 2H), 7.29-7.14 (m, 8H), 5.67 (m, 1H),  
5.15 (s, 2H), 4.50 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H),  
3.19 (dd,  $J = 14.0, 4.3$  Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J = 14.0, 9.2$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 1650, 1605, 1500  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  478 ( $\text{MH}^+$ )

### 実施例 2 3

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(2-オキサゾリニル)カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミドの合成

(1) 参考例 1 の表題化合物及び参考例 8 の表題化合物を用いて実施例 1 -(1) と同様の反応により、2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(2-オキサゾリニル)ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル] アセタミドを含む混合物を白色固体として 521 mg 得た。

(2) 上記化合物を用いて実施例 1 -(2) と同様の反応により、表題化合物を白色結晶として 173 mg (参考例 8 の表題化合物からの収率 23%) 得た。

mp 215-220°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.92 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.90 (s, 1H),  
8.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.51-7.08 (m, 14H),  
5.25 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.50 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H),  
4.42 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.68 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.48 (m, 2H),  
3.10 (dd,  $J = 14.0, 4.2$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 14.0, 8.9$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3270, 1725, 1655, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

### 実施例 2 4

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(2-オキサゾリニル)カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミドの合成



実施例 2 3 の表題化合物を用いて実施例 4 と同様の反応により、表題化合物を白色結晶として 48 mg (49%) 得た。

mp 180-185°C

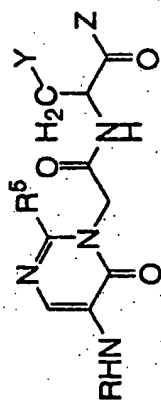
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.92 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H),  
8.62 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.7, 5.5$  Hz, 2H),  
7.30-7.09 (m, 8H), 5.24 (m, 1H), 5.15 (s, 2H),  
4.46 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H),  
3.68 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.10 (dd,  $J = 14.0, 4.2$  Hz, 1H),  
2.78 (dd,  $J = 14.0, 8.8$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 1655, 1600, 1530  $\text{cm}^{-1}$

上記実施例で得られた化合物を表 1 ~ 4 に示す。なお、表中、Me はメチルを、Et はエチルを、Bn はベンジルを示す。



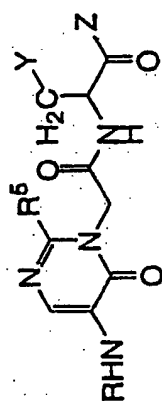
表 1



実施例番号	R	R <sup>5</sup>	Y	Z
1				
2	H			
3				
4	H			
5	H			
6				



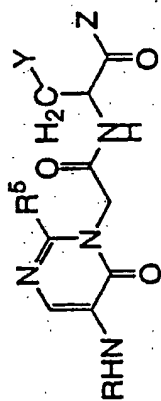
表 2



実施例番号	R	R <sup>5</sup>	Y	Z
7	H			
8	H			
9				-CH=O
10				
11				
12	H			



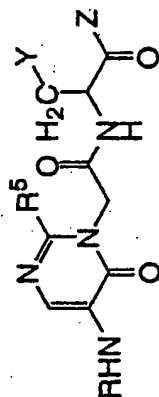
表 3



実施例番号	R	R <sup>5</sup>	Y	Z
13				
14				
15	H			
16				
17	H			
18				



表 4



実施例番号	R	R <sup>5</sup>	Y	Z
19	H			
20	H			
21				
22	H			
23				
24	H			

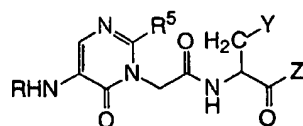


## 実施例 25 ～ 実施例 94

上記実施例に準じて表 5 ～ 表 9 に示す化合物を合成した。なお、表中 Me はメチルを、Et はエチルを示す。



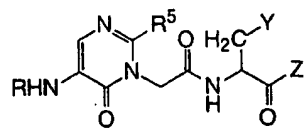
表 5



実施例番号	R	R <sup>5</sup>	Y	Z
25				
26	H			
27				
28	H			
29				
30	H			
31				
32	H			
33				
34	H			
35				
36	H			
37				
38	H			
39				



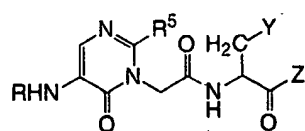
表 6



実施例番号	R	R <sup>5</sup>	Y	Z
40	H			
41				
42	H			
43				
44	H			
45				
46	H			
47				
48	H			
49				
50	H			
51				
52	H			
53				
54	H			



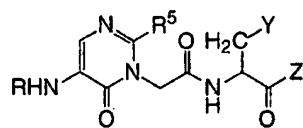
表 7



実施例番号	R	R <sup>5</sup>	Y	Z
55				
56	H			
57				
58	H			
59				
60	H			
61				
62	H			
63				
64	H			
65				
66	H			
67				
68	H			
69				



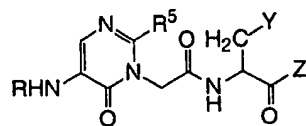
表 8



実施例番号	R	R <sup>5</sup>	Y	Z
70	H			
71				
72	H			
73				
74	H			
75				
76	H			
77				
78	H			
79				
80	H			
81				
82	H			
83				
84	H			



表 9



実施例番号	R	R <sup>5</sup>	Y	Z
85				
86	H			
87				
88	H			
89				
90	H			
91				
92	H			
93	H			
94				



上記実施例で得られた化合物のうち代表的な化合物のスペクトルデータを以下に示す。

実施例 26 の化合物

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-フルオロベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 222-227°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
7.98 (dd,  $J = 9.2, 4.3$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 1H),  
7.55 (dt,  $J = 2.5, 9.2$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.7, 5.6$  Hz, 2H),  
7.29-7.18 (m, 6H), 7.10 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.15 (s, 2H),  
4.48 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 14.1$   
, 4.7 Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 14.1, 8.9$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3330, 3020, 1710, 1655, 1605, 1525, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  530 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 28 の化合物

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(エトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 231-234°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.98 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H),  
8.51 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H),  
8.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.40-7.00 (m, 10H), 5.50 (m, 1H),  
5.14 (s, 2H), 4.56-4.31 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 2.96 (m, 1H),  
1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

IR (KBr) 3300, 1710, 1655, 1600, 1500  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  584 ( $\text{MH}^+$ )



## 実施例 30 の化合物

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(5-カルバルイルベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 270°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
8.51 (s, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 7.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H),  
7.56 (brs, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 2H), 7.30-7.15 (m, 7H),  
7.10 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.58-4.30 (m, 2H),  
3.30 (m, 1H), 2.96 (m, 1H)

IR (KBr) 3350, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 31 の化合物

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(ジメチルアミノカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 222-226°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
8.88 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H),  
7.67 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.55-7.02 (m, 14H), 5.57 (m, 1H),  
5.17 (s, 2H), 4.54 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H),  
3.16-2.65 (m, 8H)

IR (KBr) 3350, 1650, 1500  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 32 の化合物

2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(ジメチルアミノカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 129-133°C



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
8.05 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H),  
7.68 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.48-7.00 (m, 10H), 5.56 (m, 1H),  
5.13 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.49 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H),  
4.41 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 3.12-2.72 (m, 8H)

IR (KBr) 3350, 1650, 1610, 1500  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  583 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 3 4 の化合物

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジ  
ニル]-N-[1-[[5-(ジエチルアミノカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カ  
ルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド

mp 120-124°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
7.98 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.5, 1.3$  Hz, 1H),  
7.50-6.85 (m, 10H), 5.57 (m, 1H), 5.14 (s, 2H),  
4.49 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 3.60-2.85 (m, 6H),  
1.30-0.90 (m, 6H)

IR (KBr) 3350, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  611 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 3 6 の化合物

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジ  
ニル]-N-[1-[(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-フェニル  
エチル]アセタミド

mp 222-225°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.01 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H),  
8.76 (dd,  $J = 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J = 8.3, 1.1$  Hz, 1H),  
7.70 (dd,  $J = 8.3, 4.7$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.7, 5.6$  Hz, 2H),



7.29-7.19 (m, 6H), 7.09 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.14 (s, 2H),  
4.48 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.34 (m, 1H),  
2.98 (dd,  $J = 14.1, 8.9$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3390, 1715, 1655, 1605, 1530, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  513 ( $\text{MH}^+$ )

### 実施例 38 の化合物

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジ  
ニル]-N-[1-[(ベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]ア  
セタミド

mp 196-200°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.90 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H),  
8.28 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 8.6, 5.5$  Hz, 2H),  
7.29-7.18 (m, 6H), 7.10 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.16 (s, 2H),  
4.52 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H),  
3.27 (dd,  $J = 14.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 14.0, 9.0$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3290, 3050, 1655, 1605, 1555, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  528 ( $\text{MH}^+$ )

### 実施例 40 の化合物

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジ  
ニル]-N-[1-[(ベンゾオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-(4-フルオロフェ  
ニル)エチル]アセタミド

mp 245-249°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.94 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H),  
8.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H),  
7.67 (t,  $J = 7.52$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H),  
7.35 (dd,  $J = 8.5, 5.5$  Hz, 2H), 7.28 (s, 1H),  
7.25 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 2H), 7.08 (t,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 5.51 (m, 1H),



5.15 (s, 2H), 4.48 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 16.5 Hz, 1H),  
3.29 (dd, J = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 14.0, 9.1 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 1650, 1600, 1500  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive) m/z 530 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 4 5 の化合物

2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル)-N-[1-[(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド

mp 220-223°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H),  
8.84 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H),  
7.69 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.46-7.14 (m, 15H), 5.49 (m, 1H),  
5.18 (s, 2H), 4.51 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H),  
3.34 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.0, 8.8 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 1720, 1655, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive) m/z 629 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 4 6 の化合物

2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル)-N-[1-[(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H),  
8.76 (dd, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H),  
7.70 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.39-7.17 (m, 11H), 5.48 (m, 1H),  
5.11 (s, 2H), 4.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 16.6 Hz, 1H),  
3.32 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 14.0, 8.8 Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 1715, 1655, 1610, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive) m/z 495 ( $\text{MH}^+$ )



## 実施例 50 の化合物

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1-  
-[5-(メトキシカルボニル) ベンズオキサゾール-2- イル] カルボニル]-2-フェ  
ニルエチル] アセタミド

mp 185-188°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H),  
8.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H),  
8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.06 (m, 10H), 5.53 (m, 1H),  
5.10 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (s, 3H),  
3.30 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 14.0, 8.5 Hz, 1H),  
2.28 (s, 3H)

IR (KBr) 3250, 3000, 2925, 1710, 1655, 1605, 1515 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 566 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 52 の化合物

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1-  
-[5-(エトキシカルボニル) ベンズオキサゾール-2- イル] カルボニル]-2-フェ  
ニルエチル] アセタミド

mp 197-199°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (d, J = 6.5 Hz, 1H),  
8.51 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H),  
7.35-7.00 (m, 10H), 5.51 (m, 1H), 5.09 (brs, 2H), 4.46 (s, 2H),  
4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.27 (s, 3H),  
1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

IR (KBr) 3350, 1710, 1655, 1610 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 580 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 53 の化合物

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒド



ロ-1- ピリミジニル]-N-[1-[(5- カルバモイルベンズオキサゾール-2- イル) カ  
ルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 200-208°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H),  
8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H),  
8.17 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H),  
7.57 (brs, 1H), 7.50-7.05 (m, 15H), 5.53 (m, 1H), 5.17 (s, 2H),  
4.50 (brs, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)

IR (KBr) 3250, 1655, 1510 cm<sup>-1</sup>

実施例 5 4 の化合物

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1  
-[(5- カルバモイルベンズオキサゾール-2- イル) カルボニル]-2-フェニルエチ  
ル] アセタミド

mp 262-264°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (d, J = 6.7 Hz, 1H),  
8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H),  
7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.34-7.00 (m, 11H),  
5.53 (m, 1H), 5.10 (brs, 2H), 4.46 (brs, 2H), 3.30 (m, 1H),  
2.98 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)

IR (KBr) 3350, 1650 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 551 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 5 の化合物

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒド  
ロ-1- ピリミジニル]-N-[1-[[5-(エチルアミノカルボニル) ベンズオキサゾール  
-2- イル] カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 207-214°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H),



8.86 (brs, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.45 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.40 (s, 1H),  
8.14 (dd,  $J = 8.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H),  
7.55-7.08 (m, 14H), 5.54 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.50 (brs, 2H),  
3.30 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

IR (KBr) 3350, 1655, 1510  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 56 の化合物

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1  
-[5-(エチルアミノカルボニル) ベンズオキサゾール-2- イル] カルボニル]-2-  
フェニルエチル] アセタミド

mp 212-214°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
8.67 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H),  
7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.48-7.02 (m, 10H), 5.53 (m, 1H),  
5.10 (s, 2H), 4.46 (brs, 2H), 3.35 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.30 (m, 1H),  
2.97 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

IR (KBr) 3350, 1640, 1605, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  579 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 57 の化合物

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒド  
ロ-1- ピリミジニル]-N-[1-[5-(ジエチルアミノカルボニル) ベンズオキサゾー  
ル-2- イル] カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 95-100 °C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.99 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H),  
8.86 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H),  
7.61 (dd,  $J = 8.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.50-6.95 (m, 14H), 5.55 (m, 1H),  
5.17 (s, 2H), 4.50 (brs, 2H), 3.60-2.82 (m, 6H), 2.30 (s, 3H),  
1.30-0.80 (m, 6H)



IR (KBr) 3350, 1720, 1650, 1505  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 58 の化合物

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1-  
-[[5-(ジエチルアミノカルボニル) ベンズオキサゾール-2- イル] カルボニル]-  
2-フェニルエチル] アセタミド

mp 117-120°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H),  
7.97 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz, 1H),  
7.40-6.92 (m, 10H), 5.54 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.46 (brs, 2H),  
3.60-2.90 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.30-0.90 (m, 6H)

IR (KBr) 3400, 1610, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  607 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 59 の化合物

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒド  
ロ-1- ピリミジニル]-N-[1-[( オキサゾロ[4,5-*b*] ピリジン-2- イル) カルボニ  
ル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 223-227°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H),  
8.83 (s, 1H), 8.76 (dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz, 1H), 8.43-8.38 (m, 2H),  
7.69 (dd,  $J = 8.4, 4.7$  Hz, 1H), 7.47-7.12 (m, 14H), 5.51 (m, 1H),  
5.17 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.33 (dd,  $J = 14.1, 4.9$  Hz, 1H),  
2.99 (dd,  $J = 14.1, 8.7$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)

IR (KBr) 3360, 3010, 1720, 1655, 1600, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  643 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 60 の化合物

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1-  
-[( オキサゾロ[4,5-*b*] ピリジン-2- イル) カルボニル]-2-フェニルエチル] ア



## セタミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.97 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H),  
8.76 (dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H),  
7.70 (dd,  $J = 8.4, 4.7$  Hz, 1H), 7.29-7.04 (m, 10H), 5.50 (m, 1H),  
5.09 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.30 (m, 1H),  
2.99 (dd,  $J = 14.1, 8.8$  Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)

IR (KBr) 3260, 1715, 1655, 1605, 1525  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  509 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 6 2 の化合物

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-  
[1-[[5-(メトキシカルボニル) ベンズオキサゾール-2- イル] カルボニル]-2-フ  
ェニルエチル] アセタミド

mp 141-147°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.00 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H),  
8.58-8.53 (m, 2H), 8.53 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H),  
8.23 (dd,  $J = 8.7, 1.7$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H),  
7.71 (dt,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 7H), 5.52 (m, 1H),  
5.24 (s, 2H), 4.52, 4.48 (ABq,  $J = 16.9$  Hz, 2H), 3.93 (s, 3H),  
3.32-3.26 (m, 1H), 2.97 (dd,  $J = 14.1, 8.6$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3275, 3000, 2925, 1710, 1655, 1605, 1525  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  553 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 6 4 の化合物

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-  
[1-[[5-(エトキシカルボニル) ベンズオキサゾール-2- イル] カルボニル]-2-フ  
ェニルエチル] アセタミド

mp 148-152°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),



8.59-8.50 (m, 3H), 8.23 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H),  
 8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.71 (dt,  $J = 8.0, 1.9$  Hz, 1H),  
 7.35-7.16 (m, 7H), 5.52 (m, 1H), 5.24 (s, 2H),  
 4.54 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H),  
 4.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.30 (dd,  $J = 14.1, 4.8$  Hz, 1H),  
 2.96 (dd,  $J = 14.1, 8.7$  Hz, 1H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

IR (KBr) 3400, 3300, 1710, 1655, 1605, 1525  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  567 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 7 1 の化合物

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド

mp 190-195°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
 8.93 (s, 1H), 8.75 (dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz, 1H), 8.63-8.58 (m, 2H),  
 8.44 (s, 1H), 8.41 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H),  
 7.77 (dt,  $J = 8.0, 1.9$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.4, 4.7$  Hz, 1H),  
 7.47-7.17 (m, 11H), 5.49 (m, 1H), 5.18 (s, 2H),  
 4.56 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 3.33 (m, 1H),  
 2.97 (dd,  $J = 14.0, 8.7$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3280, 1720, 1655, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  630 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 7 2 の化合物

2-[5-アミノ-6-オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H),



8.76 (dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz, 1H), 8.57-8.50 (m, 2H),  
8.42 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 7H),  
5.48 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.53 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H),  
4.45 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.33 (m, 1H),  
2.98 (dd,  $J = 14.0, 8.6$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 1710, 1655, 1605, 1525  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  496 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 7 3 の化合物

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(4-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル) ベンズオキサゾール-2-イル] カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
8.96 (s, 1H), 8.61 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 8.53 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H),  
8.44 (s, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H),  
7.48-7.14 (m, 12H), 5.56 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.50 (m, 2H),  
3.92 (s, 3H), 3.38-3.23 (m, 1H), 2.96 (dd,  $J = 14.1, 8.8$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3275, 3025, 2925, 1720, 1660, 1595, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  687 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 7 4 の化合物

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(4-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル) ベンズオキサゾール-2-イル] カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 238-240°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.02 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H),  
8.57-8.50 (m, 3H), 8.24 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H),  
8.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 8H), 5.56 (m, 1H),  
5.31 (brs, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.38-3.29 (m, 1H),



2.97 (dd,  $J = 14.1, 8.7$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3275, 3025, 2950, 1710, 1655, 1610, 1590, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  553 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 76 の化合物

2-[5- アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド

mp 194.5-196°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H),  
8.51 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H),  
8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.40-7.11 (m, 10H), 5.53 (m, 1H),  
5.19 (brs, 2H), 4.52 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H),  
3.93 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 14.0, 4.7$  Hz, 1H),  
2.98 (dd,  $J = 14.0, 8.8$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3450, 3350, 3080, 2960, 1720, 1675, 1660, 1610, 1585,  
1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI, positive)  $m/z$  570 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 78 の化合物

2-[5- アミノ-2-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド

mp 197-199°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
8.51 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H),  
8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.48-7.16 (m, 10H), 5.53 (m, 1H),  
5.21 (brs, 2H), 4.53 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H),  
3.93 (s, 3H), 3.30 (dd,  $J = 14.1, 4.9$  Hz, 1H),



2.99 (dd,  $J = 14.1, 8.7$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3420, 3280, 3080, 3020, 2950, 1720, 1675, 1660, 1610,  
1565, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI, positive)  $m/z$  586 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 80 の化合物

2-[5- アミノ-2-(3-ニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド

mp 202-203.5°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H),  
8.50 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 8.7, 1.4$  Hz, 1H),  
8.21 (brs, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H),  
7.61 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H),  
5.53 (m 1H), 5.29 (brs, 2H), 4.57 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H),  
4.51 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H),  
3.29 (dd,  $J = 14.0, 4.8$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 14.0, 8.7$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3470, 3350, 3080, 2960, 1720, 1665, 1605, 1530,  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI, positive)  $m/z$  597 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 82 の化合物

2-[5- アミノ-2-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(エトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.02 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H),  
8.52 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.7, 1.4$  Hz, 1H),  
8.06 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 10H), 5.48 (m, 1H),  
5.19 (brs, 2H), 4.48 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H),  
4.37 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.33 (dd,  $J = 14.0, 4.3$  Hz, 1H),



2.97 (dd,  $J = 14.0, 8.9$  Hz, 1H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

IR (KBr) 3380, 3280, 3040, 1715, 1660, 1605, 1550, 1520,  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  600 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 8 4 の化合物

2-[5- アミノ-2-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[5-(エトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 235-237°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H),

8.51 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, 1H),

8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.46-7.16 (m, 10H), 5.51 (m, 1H),

5.20 (brs, 2H), 4.52 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H),

4.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.30 (dd,  $J = 14.0, 5.0$  Hz, 1H),

2.98 (dd,  $J = 14.0, 8.6$  Hz, 1H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H),

IR (KBr) 3400, 3250, 3040, 2960, 1720, 1710, 1675, 1650, 1610, 1585, 1560, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI, positive)  $m/z$  600 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 8 6 の化合物

2-[5- アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[(ベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 167-171°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),

8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H),

7.66 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H),

7.30-7.15 (m, 7H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H),

5.57 (m, 1H), 5.13 (brs, 2H), 4.49 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H),



4.43 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H),

3.27 (dd,  $J = 14.0, 9.0$  Hz, 1H), 2.99 (dd, 14.1, 8.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3450, 3300, 3080, 3030, 2970, 1715, 1660, 1605, 1580, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI, positive)  $m/z$  524 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 88 の化合物

2-[5- アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジ  
ニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニ  
ル]-2-フェニルエチル]アセタミド

mp 184.5-186.0°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.97 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H),  
8.51 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H),  
8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 7H), 6.98-6.83 (m, 3H),  
5.54 (m, 1H), 5.13 (brs, 2H), 4.50 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H),  
4.44 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H),  
3.30 (dd,  $J = 14.2, 5.3$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 14.2, 8.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3450, 3320, 3060, 3020, 2940, 1715, 1660, 1605, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI, positive)  $m/z$  582 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 90 の化合物

2-[5- アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジ  
ニル]-N-[1-[[5-(エトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニ  
ル]-2-フェニルエチル]アセタミド

mp 153-156°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H),  
8.51 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H),  
8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 7H), 6.97-6.90 (m, 2H),  
6.86 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.12 (brs, 2H),



4.49 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H),  
4.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.30 (dd,  $J = 14.2, 4.8$  Hz, 1H),  
2.99 (dd,  $J = 14.1, 8.6$  Hz, 1H), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

IR (KBr) 3450, 3250, 3050, 2950, 1720, 1660, 1600, 1580, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI, positive)  $m/z$  596 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 9 2 の化合物

2-(5- アミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジニル)-N-[1-  
-[5-(メトキシカルボニル) ベンズオキサゾール-2- イル] カルボニル]-2-フェ  
ニルエチル] アセタミド

mp 271-274°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H),  
8.51 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, 1H),  
8.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.41-7.16 (m, 11H), 5.53 (m, 1H),  
5.11 (brs, 2H), 4.49 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H),  
3.93 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 14.0, 4.9$  Hz, 1H),  
2.98 (dd,  $J = 14.0, 8.7$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3280, 3040, 2940, 1715, 1675, 1650, 1610, 1585,  
1530  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 9 3 の化合物

2-[5- アミノ-2-(3-アミノフェニル)-6-オキソ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジニ  
ル]-N-[1-[5-(メトキシカルボニル) ベンズオキサゾール-2- イル] カルボニル  
]-2-フェニルエチル] アセタミド

mp 125.0-127.5°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H),  
8.52 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H),  
8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.31-7.13 (m, 6H), 6.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H),  
6.65-6.50 (m, 2H), 6.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.56 (m, 1H),



5.25 (brs, 2H), 5.03 (brs, 2H), 4.51 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H),

4.44 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H),

3.30 (dd,  $J = 14.1, 4.6$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 14.1, 8.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3340, 3050, 3010, 2940, 1715, 1655, 1600, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI, positive)  $m/z$  567 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 94 の化合物

2-[5- アセタミド-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリ  
ミジニル]-N-[1-[(ベンズオキサゾール-2-イル)カルボニル]-2-フェニルエチ  
ル] アセタミド

mp 254-256°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.50 (s, 1H), 9.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H),

8.77 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H),

7.67 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H),

7.43 (dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz, 2H), 7.30-7.12 (m, 7H), 5.57 (m, 1H),

4.55 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H),

3.31 (dd,  $J = 14.1, 4.7$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 14.1, 8.9$  Hz, 1H),

2.13 (s, 3H)

IR (KBr) 3470, 3360, 3080, 1695, 1655, 1605, 1530, 1500  $\text{cm}^{-1}$

#### 実験例 1 : 本発明化合物のヒト心臓キマーゼに対する阻害活性

本発明化合物 (I)、化合物 (XXVI) の阻害活性は、ヒト心臓キマーゼのアミダーゼ活性に対する阻害活性で測定し、その有効性を以下のように評価した。

終濃度 2.5 mM の合成基質 スクシニル-アラニル-アラニル-プロリル-フェニルアラニン-p-ニトロアニリド存在下での、5 nM のキマーゼに対する規定濃度系列 ( $< \times 1$ 、 $< \times 10$ 、 $< \times 100$  倍当量) の本発明化合物による活性残存分率の変化で阻害活性を定量した。阻害効力の解析は、二分子平衡反応線形化式を利用した Easson-Stedman プロット (Proc. Roy. Soc. B. 1936, 121, p141) の最小二乗回帰により行った。この解析で得られた見掛けの阻害定数 ( $K_{iapp}$ ) と、反応液



基質終濃度および別途求めた $K_m$  値から算出される阻害定数 ( $K_i$ ) により阻害活性を評価した。酵素反応初速度の定量は、基質が加水分解されて生じるp-ニトロアニリンの生成量を、650 nm波長光における吸光度を差し引いた、405 nmにおける吸光度の増加で分光光学的に検出した。本発明化合物のキマーゼ阻害活性は、阻害剤非存在下の酵素活性に対する阻害剤存在下の活性残存分率として算出し、酵素に対して用いた基質濃度での初速度保証吸光度未満で測定値の取り込みを終え、解析を行った。

反応液組成は、組成が Tris-HCl (100 mM) - KCl (2 M) である緩衝液 (pH 7.5) 140  $\mu$ l に20  $\mu$ l の 10%ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した本発明化合物、20  $\mu$ l の DMSOに溶解した基質、および20  $\mu$ l のキマーゼを加え、総量 200  $\mu$ l とした。

酵素の添加直後の吸光度から、正確に等時間間隔で吸光度の増加をプログレッシブカーブとして記録した。

以上のデータから必要に応じて、反応終了時点の吸光度から添加直後の吸光度の差で、阻害剤非添加の対照に対する阻害剤添加検体の残存活性を定量し、解析を行うか、または、一定時間きざみ幅 ( $\geq 20$ 分) で対照および阻害剤添加検体の反応速度を算出し、10~30分毎に速度算出をシフトして、それぞれ全反応時間にわたって平均化したおのおのの反応速度から、同様に残存活性分率を定量する方法で阻害活性を解析した。

また、ヒト白血球エラスターゼに対する阻害活性の測定は、基質としてN-メトキシスクシニル-アラニル-アラニル-プロリル-バリン-p-ニトロアニリドを用い、緩衝液として、20 mM  $\text{CaCl}_2$  および0.1% Tween 80 を含む0.1 M Tris塩酸 (pH 8.0) を使用し、その他は上記と同様の組成および方法で行った。

代表的な本発明化合物 (I)、化合物(XXVI)についてのヒト心臓キマーゼ阻害活性試験の結果を表10に示す。



表 1 0

実施例番号	K <sub>i</sub> (μM)
3	1. 3 0
5	0. 0 7 6
7	0. 0 5 6
9	1. 8 4
1 5	0. 1 8 3
1 7	0. 1 3 0
2 1	0. 1 1 1
2 3	0. 0 4 8
2 6	0. 0 9 3
3 1	0. 0 1 6
4 0	0. 9 9 0
4 4	0. 0 0 2
4 5	0. 0 2 4
5 3	0. 0 6 6
5 5	0. 0 5 9
5 8	0. 0 1 2
6 4	0. 0 4 5
7 2	0. 0 7 4
7 3	0. 0 5 9
8 0	0. 0 4 2
8 8	0. 0 0 5
9 3	0. 0 0 6
9 4	0. 0 5 8



一方、ヒト白血球エラスターゼに対する阻害活性はいずれの化合物も  $> 10^5$   $\mu\text{M}$  であった。

上記結果から、本発明化合物 (I)、化合物 (XXVI) は、ヒト白血球エラスターゼを全く阻害せず、ヒト心臓キマーゼを強く阻害することがわかる。

#### 製剤例 1 : 錠剤

(1) 本発明化合物 (I)	10 mg
(2) 直打用微粒 No. 209 (富士化学社製)	46.6 mg
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	20%
トウモロコシデンプン	30%
乳糖	50%
(3) 結晶セルロース	24.0 mg
(4) カルボキシメチルセルロース・カルシウム	4.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg

(1)、(3) および (4) はいずれも予め 100 メッシュの篩に通す。この (1)、(3)、(4) と (2) をそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げたのち、上記の重量割合で混合機を用いて混合した。全質均等にした混合末に (5) を添加して短時間 (30 秒) 混合し、混合末を打錠 (杵: 6.3 mm  $\phi$ 、6.0 mm R) して、1 錠 85 mg の錠剤とした。

この錠剤は、必要に応じて通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤 (例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート) や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

#### 製剤例 2 : カプセル剤

(1) 本発明化合物 (I)	50 g
(2) 乳糖	935 g
(3) ステアリン酸マグネシウム	15 g

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉体をハードゼラチンカプセルに 200 mg ずつ充填した。



## 製造例 3 : 注射剤

(1) 本発明化合物 (I) の塩酸塩	5 m g
(2) ショ糖	1 0 0 m g
(3) 生理食塩水	1 0 m l

上記の混合液をメンブランフィルターでろ過後、再び除菌ろ過を行い、そのろ過液を無菌的にバイアルに分注し、窒素ガスを充填したのち、密封して静脈内注射剤とした。

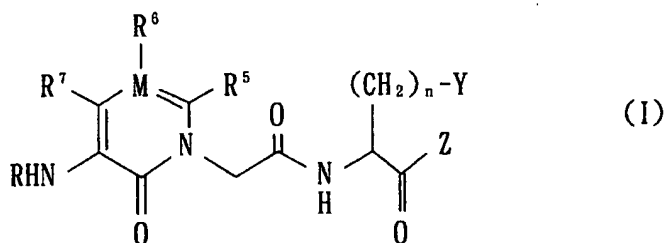
本発明の複素環式アミド化合物およびその薬理学的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し、優れたキマーゼ群の阻害作用を有し、経口および非経口投与が可能である。従って、キマーゼ阻害剤として有用であり、アンジオテンシンIIに起因する各種疾患をはじめとするキマーゼに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

本出願は、日本で出願された平成8年特許願第284471号および平成9年特許願第194106号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。



## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



〔式中、Rは水素原子、アルキル、-CHO、-CONH<sub>2</sub>、-COR<sup>1</sup>、-COOR<sup>1</sup>、-CONHOR<sup>1</sup>、-CONHR<sup>1</sup>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>1'</sup>、-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-COSR<sup>1</sup>、-COCOR<sup>2</sup>、-COCOOR<sup>2</sup>、-CONHCOOR<sup>2</sup>、-COCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-CSXR<sup>1</sup>、-SO<sub>2</sub>WR<sup>1</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>1'</sup>または-SO<sub>2</sub>E（上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>1'</sup>は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、Xは単結合、-NH-、-O-または-S-を示し、Wは単結合、-NH-、-NHCO-、-NHCOO-または-NHCONH-を示し、Eは水酸基またはアミノを示す）を示し、

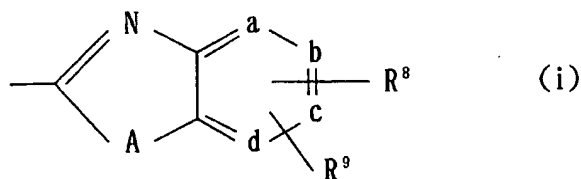
R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立して水素原子またはアルキルを示すか、またはR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素原子を示し、

Mは炭素原子または窒素原子を示し、但し、Mが窒素原子である場合はR<sup>6</sup>は存在せず、

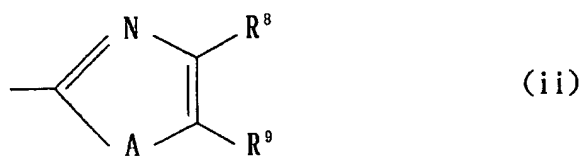
Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、



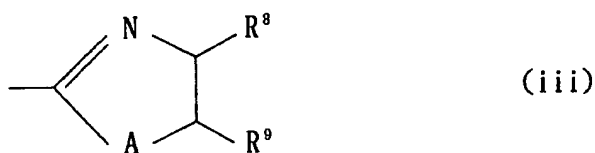
Zは式(i)



式(ii)



または式(iii)



{式中、 $R^8$ 、 $R^9$  は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{10}R^{10'}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONHSO_2R^{10}$ または $-CONR^{10}R^{10'}$  ( $R^{10}$ 、 $R^{10'}$  は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはトリフルオロメチルを示し、また $-NR^{10}R^{10'}$  は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい)を示し、Aは $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{12}-$  ( $R^{12}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)を示し、a、b、c、dは全て炭素原子であるか、またはいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示す}で表される基を示し、



nは0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

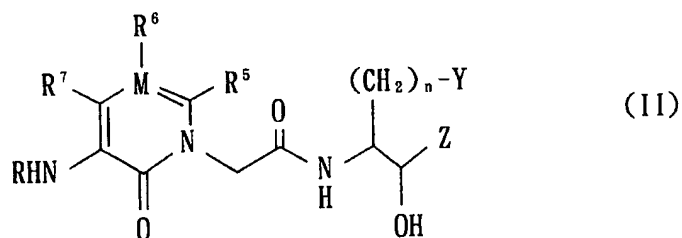
で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

2. 式(I)においてYが置換基を有していてもよいアリールである請求の範囲1記載の複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

3. 式(I)においてZが式(i)で表される基である請求の範囲1または2記載の複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

4. 式(I)において $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のうち1つが置換基を有していてもよいアリール、残りが水素原子であり、但しMが窒素原子の場合は $R^6$ は存在しないものである請求の範囲1～3のいずれかに記載の複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

5. 式(II)



[式中、Rは水素原子、アルキル、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ または $-\text{SO}_2\text{E}$ （上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{1'}$ は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル



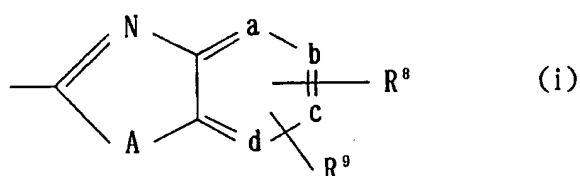
ル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また $-NR^3R^4$  は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、 $X$ は単結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 $W$ は単結合、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCOO-$ または $-NHCONH-$ を示し、 $E$ は水酸基またはアミノを示す)を示し、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立して水素原子またはアルキルを示すか、または $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素原子を示し、

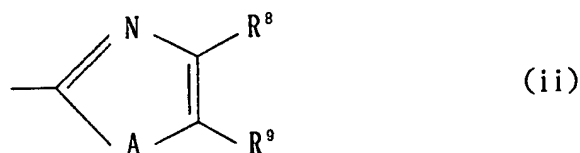
$M$ は炭素原子または窒素原子を示し、但し、 $M$ が窒素原子である場合は $R^6$  は存在せず、

$Y$ はシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

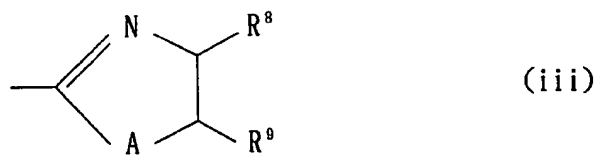
$Z$ は式(i)



式(ii)



または式(iii)





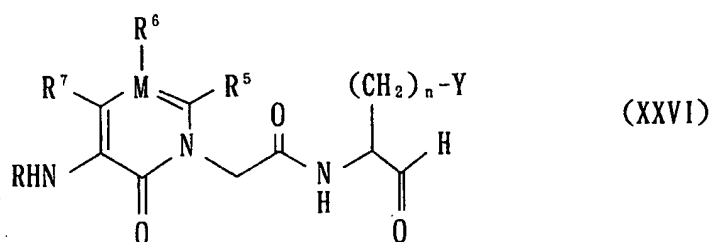
{式中、 $R^8$ 、 $R^9$  は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{10}R^{10'}$ 、 $-NH SO_2 R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONH SO_2 R^{10}$ または $-CONR^{10}R^{10'}$  ( $R^{10}$ 、 $R^{10'}$  は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはトリフルオロメチルを示し、また $-NR^{10}R^{10'}$  は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい)を示し、Aは $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{12}-$  ( $R^{12}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)を示し、a、b、c、dは全て炭素原子であるか、またはいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示す}で表される基を示し、

nは0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される化合物。

#### 6. 式(XXVI)



[式中、Rは水素原子、アルキル、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COR^1$ 、 $-COOR^1$ 、 $-CONHOR^1$ 、 $-CONHR^1$ 、 $-CONR^1R^1$ 、



$-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、  
 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$  または  $-\text{SO}_2\text{E}$ （上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{1'}$  は同一または異な  
 っているもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルア  
 ルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキ  
 ル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は  
 同一または異なっているもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキルまたはアリー  
 ルアルキルを示し、また  $-\text{NR}^3\text{R}^4$  は一緒になってヘテロサイクルを示して  
 もよく、 $\text{X}$  は単結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  を示し、 $\text{W}$  は単結合、  
 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$  または  $-\text{NHCONH}-$  を示し、 $\text{E}$  は  
 水酸基またはアミノを示す）を示し、

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  は同一または異なっているもよくそれぞれ独立して水素原子ま  
 たはアルキルを示すか、または  $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  のうち 1 つはアリール、アリー  
 ルアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルま  
 たはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素原子を示し、

$\text{M}$  は炭素原子または窒素原子を示し、但し、 $\text{M}$  が窒素原子である場合は  $\text{R}^6$  は存  
 在せず、

$\text{Y}$  はシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

$n$  は 0 または 1 を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ア  
 リール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロア  
 リールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイ  
 クルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕

で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

7. 請求の範囲 1～4、6 のいずれかに記載の複素環式アミド化合物またはその  
 薬理学上許容されうる塩、および薬理学上許容されうる担体を含む医薬組成物。

8. キマーゼ阻害剤である請求の範囲 7 記載の医薬組成物。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03839

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D413/12, 417/12, 498/04, 239/47, C07K5/04, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D413/12, 417/12, 498/04, 239/47, C07K5/04, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI/L (QUESTEL)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/35308, A1 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), December 28, 1995 (28. 12. 95), Claim 109 & US, 5656627, A & EP, 784628, A1 & AU, 9529446, A	1 - 8
A	WO, 93/25574, A1 (Pfizer Inc.), December 23, 1993 (23. 12. 93), Claims & EP, 644892, A1 & JP, 7-507069, A	1 - 8
A	WO, 93/21210, A1 (Zeneca Ltd.), October 28, 1993 (28. 10. 93), Claims & EP, 636141, A1 & JP, 7-505876, A & AU, 9339595, A	1 - 8
A	EP, 509769, A1 (Imperial Chemical Industries P.L.C.), October 21, 1992 (21. 10. 92), Full text & US, 5521179, A & JP, 6-56785, A & AU, 9214827, A & CA, 2065794, A	1 - 8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 8, 1998 (08. 01. 98)

Date of mailing of the international search report

January 20, 1998 (20. 01. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03839

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 528633, A1 (Imperial Chemical Industries P.L.C.), February 24, 1993 (24. 02. 93), Full text & US, 5254558, A & JP, 5-286946, A & AU, 9221016, A & CA, 2076226, A	1 - 8



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C 07 D 413/12, 417/12, 498/04, 239/47, C 07 K 5/04,  
A 61 K 31/505

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C 07 D 413/12, 417/12, 498/04, 239/47, C 07 K 5/04,  
A 61 K 31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI/L (QUESTEL)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/35308, A1 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 28, 12月, 1995 (28. 12. 95), 請求項109 & US, 5656627, A & EP, 784628, A1 & AU, 9529446, A	1-8
A	WO, 93/25574, A1 (ファイザー インク), 23, 12月, 1993 (23. 12. 93), 特許請求の範囲 & EP, 644892, A1 & JP, 7-507069, A	1-8
A	WO, 93/21210, A1 (ゼネカ・リミテッド), 28, 10月, 1993 (28. 10. 93), 特許請求の範囲 & EP, 636141, A1 & JP, 7-505876, A & AU, 9339595, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 01. 98

国際調査報告の発送日

20.01.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高原 慎太郎

4C

9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3453



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 5 0 9 7 6 9, A1 (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエル シー), 21, 10月, 1992 (21. 10. 92), 全文 & US, 5 5 2 1 1 7 9, A & JP, 6-56785, A & AU, 9 2 1 4 8 2 7, A & CA, 2 0 6 5 7 9 4, A	1-8
A	EP, 5 2 8 6 3 3, A1 (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエル シー), 24, 2月, 1993 (24. 02. 93), 全文 & US, 5 2 5 4 5 5 8, A & JP, 5-286946, A & AU, 9 2 2 1 0 1 6, A & CA, 2 0 7 6 2 2 6, A	1-8